PFLÜGER'S ARCHIV

FÜR DIE GESAMTE

PHYSIOLOGIE

DES MENSCHEN UND DER TIERE.

HERAUSGEGEBEN

VON

MAX VERWORN

PROFESSOR DER PHYSIOLOGIE UND DIREKTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTS
DER UNIVERSITÄT BONN

UNTER MITWIRKUNG VON

PROF. **BERNHARD SCHÖNDORFF** IN BONN.

BAND HUNDERT UND EINUNDSECHZIG.

MIT 3 TAFELN UND 82 TEXTFIGUREN.

BONN, 1915.

VERLAG VON MARTIN HAGER.

Inhalt.

Erstes, zweites, drittes und viertes Heft.

Ausgegeben am 27. April 1915.

Seite

Ueber die Verdauungskraft des „reinen Pepsins". Nach gemeinschaftlich mit stud. med. K. Zeller angestellten Versuchen. Von P. v. Grützner (Tübingen) 1

Über die Einwirkung einiger indifferenter Narkotika auf die Permeabilität roter Blutkörperchen. Von Arthur Joel. (Mit 29 Textfiguren.) (Aus dem physiologischen Institut der Universität Kiel) 5

Beiträge zur Kenntnis pflanzlicher Oxydationsfermente. Von Otto H. K. Begemann, Schweinfurt am Main (Bayern). (Mit 28 Textfiguren.) (Aus dem Institut für physikalisch-chemische Biologie der Universität Bern) 45

Fünftes, sechstes und siebentes Heft.

Ausgegeben am 1. Juni 1915.

Über das Minutenvolum des Herzens bei Ruhe und bei Muskelarbeit. Von J. Lindhard. (Mit 4 Textfiguren.) (Aus dem Laboratorium des Finsen-Institutes zu Kopenhagen) . 233

Die Wirkungen des Lichtes auf die lebende Substanz. Von Sanitätsrat Dr. Fritz Schanz-Dresden. (Mit 3 Textfiguren) 384

Einige Bemerkungen zur Abwehr gegen Bernstein's Kritik über meine Wärmebildungsversuche am isolierten Säugetierherz. Von A. Herlitzka. (Aus dem physiologischen Institut der Universität Turin) 397

*

16284

Seite

Achtes, neuntes und zehntes Heft.

Ausgegeben am 14. Juni 1915.

Über die Ursache der gesteigerten Eiweisszersetzung und Wärmebildung im infektiösen Fieber. Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. V. Mitteilung. Von G. Mansfeld und Z. Ernst. (Mit 15 Textfiguren.) (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) 399

Über das Wesen der chemischen Wärmeregulation. Nach zum Teil in Gemeinschaft mit St. Hamburger ausgeführten Versuchen. Von G. Mansfeld. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) 430

Über das Wesen synergetischer Arzneiwirkungen. I. Mitteilung. Von G. Mansfeld. (Mit 2 Textfiguren.) (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) . . 444

Über das Wesen synergetischer Arzneiwirkungen. II. Mitteilung. Von cand. med. Stephan Hamburger. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) . . 461

Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus. I. Mitteilung. Von G. Mansfeld und Alexius Lukács, Assistenzarzt der II. med. Klinik. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) 467

Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus. II. Mitteilung. Von G. Mansfeld. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) 478

Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus. III. Mitteilung. Von Z. Ernst. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) 483

Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. VI. Mitteilung. Über Glykogenmobilisierung an schilddrüsenlosen Tieren. Von Paula Blum. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) 488

Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. VII. Mitteilung. Über den Mechanismus der Eisen- und Arsenwirkung. Von S. Neuschlosz. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) 492

Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse. VIII. Mitteilung. Von G. Mansfeld. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) 502

Seite

Über die Unwirksamkeit der Antipyretika gegenüber dem Adrenalin. Von G. Mansfeld und B. Purjesz. (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest) 506

Über den Mechanismus der Glykogenmobilisierung. Von Paula Blum. (Aus dem pharmakolog. Institut der Univ. Budapest) 516

Elftes und zwölftes Heft.

Ausgegeben am 9. August 1915.

Ein Beitrag zur Physiologie des Pankreas des Kaninchens. Nach gemeinschaftlich mit Herrn stud. med. W. Schlör angestellten Untersuchungen mitgeteilt von Professor Dr. P. v. Grützner. (Mit Tafel I und 1 Textfigur). . 519

Zur Theorie der Narkose. Bemerkungen zu den Abhandlungen von Höber und Joel. Von J. Traube. 530

Nachweis, dass Kalium den Herzvagustonus steigert. Von Prof. H. E. Hering (Köln). (Hierzu Tafel II.) (Aus dem pathologisch-physiologischen Institut der Stadt Köln) . . 537

Über erregende Wirkungen des Kalium auf das Säugetierherz. (Extrasystolische Tachykardie, Flimmern.) Von Professor H. E. Hering (Köln). (Hierzu Tafel III.) (Aus dem pathologisch-physiologischen Institut der Stadt Köln) . . 544

Über die reflektorische Einwirkung des Sauerstoffgehaltes im Wasser (insbesondere) auf die Atembewegungen der Fische. Von cand. med. Josef Petřik. (Aus dem Laboratorium für allgem. und vergl. Physiologie beim k. k. physiol. Institut der böhm. Universität in Prag) 555

Einfluss von Natriumboroformiat auf pathogene Bakterien. Von Privatdozent Dr. P. Köthner-Berlin 577

Erwiderung, betreffend die Versuche von A. Herlitzka über die Wärmebildung bei der Herzkontraktion. Von J. Bernstein 595

Ueber die Verdauungskraft des „reinen Pepsins“.

Nach gemeinschaftlich mit stud. med K. Zeller angestellten Versuchen.

Von

P. v. Grützner (Tübingen).

Ich habe vor einiger Zeit[1]) die Leistungen eines Extractes von Magenschleimhaut eines Schweines mit denjenigen sogenannten „reinen Pepsins“ verglichen und dabei gefunden, dass die Magenschleimhaut viel besser verdaute, als das Pepsin. Allerdings stand mir damals kein reines Pepsin zur Verfügung, sondern nur die Angaben von Pekelharing, nach welchen 0,001 mg dieses Pepsins in 6 ccm 2 ‰iger Salzsäure gelöst, in 20 Stunden bei Körpertemperatur eine Faserstoffflocke verdaute, während die damit verglichene Verdauungsflüssigkeit der Magenschleimhaut dieselbe Leistung bei Stubentemperatur ausführte, also kräftiger wirkte. Dabei war die Lösung des Pepsins zu der Säure 1 : 6000000, dagegen die der Magenschleimhaut 1 : 16000000. Also $^1/_6$ Gewichtstheil, sagen wir Milligramm reines Pepsin wirkte etwa so stark wie $^1/_{16}$ mg trockener Magenschleimhaut, die doch ausser ihrem Pepsin noch allerhand Drüsenzellen, Bindegewebe, Gefässe, glatte Muskeln u. s. w. enthielt. Ich kam desshalb zu dem Schluss, dass das sogenannte reine Pepsin eben kein reines Pepsin sein könnte.

Ich habe nun jetzt durch die Liebenswürdigkeit von Herrn Pekelharing 0,7 g von seinem reinen Pepsin erhalten. Es ist ein gelbgraues Pulver, welches sich in 2 ‰iger Salzsäure langsam

1) P. v. Grützner, Ein einfacher Calorimeter nebst Bemerkungen u. s. w. Pflüger's Arch. Bd. 144 S. 545. 1912.

2) C. A. Pekelharing, Mittheilungen über Pepsin. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 35 S. 8. 1902.

3) Ich möchte hier die Gelegenheit benutzen und einen Druckfehler berichtigen. Auf S. 551 meiner oben citirten Arbeit findet sich gedruckt 160000000 statt 16000000 d. h. 16 Millionen. Es stehen, wie vorher gesagt ist, 6 Millionen und 16 Millionen einander gegenüber.

löst, indem die kleinen Partikelchen desselben mitunter etwas aufquellen und dann in eine etwas trübe Lösung übergehen. Mit diesem Pepsin habe ich nun jetzt die Versuche wiederholt und bin zu ganz anderen Ergebnissen gekommen, mit einem Worte: dieses Pepsin war viel kräftiger, als das in der ersten Arbeit erwähnte.

Um das Pepsin mit der Magenschleimhaut in ihrer verdauenden Kraft zu vergleichen, verfuhr ich nach der Methode von Brücke[1]), indem ich beide Flüssigkeiten entsprechend verdünnte und sie dann mit einander in ihrer verdauenden Kraft verglich. Nach einigem Herumprobiren fand ich das richtige Verhältniss heraus, wie folgende Versuche beweisen:

Versuch, den 4. März 1914.

Es wird die getrocknete Magenschleimhaut (Media) eines Schweines, die mit der Scheere stark zerkleinert in einer gut geschlossenen Flasche aufbewahrt war und vortrefflich verdaute, mit Salzsäure von 0,2 % übergossen, und zwar im Verhältniss von 1 : 200. Ebenso wird das Pepsin in der gleichstarken Salzsäure bei Körpertemperatur in demselben Verhältniss 1 : 200 gelöst. Beide Lösungen werden nach einigen Stunden auf das Doppelte verdünnt und noch einige Stunden stehen gelassen, im Ganzen 8 Stunden, sodass man zwei gleichstarke Lösungen Pepsin und Salzsäure sowie Magenschleimhaut und Salzsäure von 1 : 400 hat.

Man richtet dann ferner je drei Verdauungsgemische her, und zwar werden in sechs gleichweite Reagensgläschen, in denen gleiche Mengen von fein geschnittenem, gequollenem Carminfibrin überall 3 cm hoch in den gleich zu besprechenden Mengen von Salzsäure von 0,1 % liegen, folgende Mischungen hergestellt, ein siebentes Glas enthält nur HCl.

In Gläschen 1 kommt 0,1 ccm Pepsinlösung + 14,9 ccm HCl (P_1).
„ „ 2 „ 0,2 „ „ „ + 14,8 „ „ (P_2),
„ „ 3 „ 0,3 „ „ „ + 14,7 „ „ (P_3),
„ „ 4 „ 0,1 „ Magenextract + 14,9 „ „ (M_1),
„ „ 5 „ 0,2 „ „ „ + 14,8 „ „ (M_2),
„ „ 6 „ 0,3 „ „ „ + 14,7 „ „ (M_3),
„ „ 7 „ 0,0 „ „ „ + 15,0 „ „ (Controlglas).

Die Verdauung beginnt um $4^h\ 10'$, und es zeigten sich in den Gläschen die mit römischen Zahlen bezeichneten Farben um

	$4^h\ 15'$	$4^h\ 20'$	$4^h\ 25'$	$4^h\ 30'$	$4^h\ 35'$
Gläschen 1 (P_1) . . .	0—I	I—II	II	III	IV
„ 2 (P_2) . . .	> 0—I	> I—II	> II	> III	> IV
„ 3 (P_3) . . .	fast I	fast II	II—III	III—IV	V
„ 4 (M_1) . .	0	0—I	0—I	0—I	I
„ 5 (M_2) . .	0—I	> 0—I	I	I	II
„ 6 (M_3) . .	> 0—I	fast I	I—II	II	III
„ 7 (HCl) . .	0	0	0	0	0

1) E. Brücke, Sitzungsber. d. kais. Wiener Akad. d. Wissensch. Bd. 37 S. 131. 1859.

Man übersieht also leicht, dass das Pepsin hier viel besser verdaut, als das gleich starke Magenextract; um das Wievielfache ist allerdings nicht zu übersehen, weil die stärkste Lösung des Magenextractes gleichzeitig mit keiner eines Pepsinextractes zusammenfällt, sondern immer noch hinter ihr zurückbleibt, zum Beispiel um 4^h 35′ hat M_3 die Farbe III und P_1 schon die Farbe IV.

Es wurden also verschiedene Versuche angestellt und auch einer, in welchem das Pepsin zur Magenschleimhaut sich verhielt wie 1 : 20.

Versuch, den 24. April 1914.

Von derselben Magenschleimhaut wird ein Extract gemacht von 1 : 400 und von dem Pepsin eine Lösung von 1 : 8000. Das Pepsin steht einige Stunden in Blutwärme, damit es vollständig gelöst wird. Dann werden wie im vorigen Versuch die sieben Gläschen mit dem gefärbten Carmin (5 cm hoch) aufgestellt und in

Gläschen 1 kommt 0,1 ccm Pepsinlösung + 14,9 ccm HCl,
„ 2 „ 0,2 „ „ + 14,8 „ „
„ 3 „ 0,4 „ „ + 14,6 „ „
„ 4 „ 0,1 „ Magenextract + 14,9 „ „
„ 5 „ 0,2 „ „ + 14,8 „ „
„ 6 „ 0,4 „ „ + 14,6 „ „
„ 7 „ 0,0 „ „ + 15,0 „ „ (Controlglas).

Beginn des Versuches 4^h. Die Gläschen zeigten die nachfolgenden Farben um

	4^h 05′	4^h 10′	4^h 15′	4^h 20′	4^h 25′
Gläschen 1 (P_1) . . .	0	0—I	I	II	III
„ 2 (P_2) . . .	0	I	II	III	IV
„ 3 (P_4) . . .	0[1]	I—II	III	IV	V
„ 4 (M_1) . . .	0	0—I	I	II	III
„ 5 (M_2) . . .	0	I	II	III	IV
„ 6 (M_4) . . .	0[1]	I—II	III	IV	V
„ 7 (HCl) . .	0	0	0	0	0

1) Schon um diese Zeit, d. h. also um 4^h 05′, zeigte sich das Carmin in Gläschen 3 und in Gläschen 6 etwas zusammengesintert. Späterhin waren die Pepsingläschen durchweg ein wenig dunkler als die Magenextract-Gläschen. Die Unterschiede in der Farbe waren aber sehr gering, vielfach kaum bemerkbar. Dementsprechend verhielten sich auch die Fibrinmengen. Um 4^h 25′ hatte das zusammengesinterte Fibrin in

Gläschen 1 die Höhe von 4,0 cm,
„ 2 „ „ „ 2,9 „
„ 3 „ „ „ 1,9 „
„ 4 „ „ „ 4,7 „
„ 5 „ „ „ 3,8 „
„ 6 „ „ „ 2,3 „
„ 7 „ „ „ 5,0 „

Der Versuch ergab also, dass das Pekelharing'sche Pepsin etwa 20 mal so gut verdaute wie das betreffende Magenschleimhautextract des Schweines. Es war dies, nebenbei bemerkt, ein Magen mit viel Pepsin. Andere Mägen standen hinter diesem ziemlich bedeutend zurück. Man wird aber sagen können, dass im Allgemeinen das Verhältniss 1:20—30 besteht. Pekelharing theilt mir brieflich mit, dass er bei einem gelegentlichen Versuch ungefähr das Verhältniss 1:50 findet. Ich möchte bemerken, dass ich ziemlich viel Versuche, ähnlich dem obigen angestellt habe.

Es sei noch bemerkt, dass ich auch noch die Mägen anderer Thiere mit dem reinen Pepsin von Pekelharing betreffs ihres Pepsingehaltes verglichen habe, nämlich die Magenschleimhäute vom Kaninchen und von der Katze. Beide blieben in ihrer Menge hinter derjenigen des Schweines bedeutend zurück. Die grosse Menge von Versuchen hier genauer zu beschreiben, halte ich nicht für nöthig. —

Ich freue mich mittheilen zu können, dass meine Angaben und diejenigen von Pekelharing jetzt einander viel näher kommen, als die früheren und möchte nochmals Herrn Pekelharing meinen besten Dank für seine Liebenswürdigkeit aussprechen.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Kiel.)

Über die Einwirkung einiger indifferenter Narkotika auf die Permeabilität roter Blutkörperchen.

Von

Arthur Joel.

(Mit 29 Textfiguren.)

Einleitung.

Mit dem Hinweis Hermann's[1]), dass die gebräuchlichen Narkotika in genügend hohen Konzentrationen den Austritt des Hämoglobins aus roten Blutkörperchen veranlassen, schien festgestellt, dass die Narkotika die Permeabilität lebender Zellen erhöhen. Von physikochemischen Erwägungen ausgehend, bestimmten in neuerer Zeit Führer und Neubauer[2]) für zahlreiche narkotisch wirkende organische Substanzen homologer Reihen die hämolytische Grenzkonzentration, mit dem ausdrücklichen Vermerk, weniger das Wesen der Narkose, resp. der Hämolyse, als vielmehr das der Narkotika, resp. Hämolytika, systematisch zu untersuchen (l. c. p. 345); ganz entsprechende Versuche stellte Czapek[3]) an Pflanzenzellen an. Doch die bei solcher „Narkose" gewonnenen Anschauungen lassen sich keineswegs auf den Vorgang der wirklichen Narkose übertragen; denn die Hämo- (resp. Plasmo-) lyse bedeutet schon eine sehr schwere Schädigung des Zellebens, während die Narkose gerade durch ihre Reversibilität ausgezeichnet ist und seit Claude Bernard[4]) wie

1) Hermann, Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1866.

2) Führer und Neubauer, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 56 S. 333. 1907.

3) Czapek, Berichte d. deutsch. bot. Gesellsch. Bd. 28 S. 159 u. 480. 1910.

4) Cl. Bernard, Leçons sur les phénomènes de la vie t. 1 7ème leçon. Paris 1885.

ihr Gegenteil, die Reizbarkeit, zu den Charakteristika des Lebens gerechnet wird. Hierher gehörige Versuche, die vor allen Dingen die wichtige Frage der Konzentration genügend berücksichtigen[1]), sind bisher an den verschiedensten Geweben von Pfeffer, Höber, Lepeschkin, J. Traube, Lillie, Osterhout und Arrhenius und Bubanović ausgeführt worden; ihre Ergebnisse drängen zu der Ansicht, dass die Narkotika in geringer Konzentration eine Permeabilitätsherabsetzung bewirken. Höber[2]) zeigte auf direktem und indirektem Wege, dass Nerven- und Muskelfasern gegen das Eindringen von Kaliumsulfat (Nerv) und den neutralen Alkalisalzen überhaupt (Muskel) durch schwach konzentrierte Narkotika geschützt werden; dasselbe zeigte Lepeschkin[3]) für Spirogyren, gestützt auf ältere, freilich nicht ganz eindeutige Versuche Pfeffer's[4]) an Trianea-Wurzeln, und ganz ähnliches beobachtete Lillie[5]). Dieser fand, dass Arenicola-Larven, in deren Zellen sich ein gelbes, wasserlösliches Pigment befindet, in isotonischer NaCl-Lösung dieses Pigment an die Aussenflüssigkeit abgeben; NaCl wirkt auf diese Tiere also cytolytisch. Setzte er nun der Kochsalzlösung geringe Mengen eines indifferenten Narkotikums zu, oder liess er erst die Narkotika einwirken und brachte dann die Larven in die Kochsalzlösung, so unterblieb der Pigmentaustritt. Hieraus schliesst Lillie auf eine Schutzwirkung, die das Narkotikum durch Permeabilitätsherabsetzung auf die Pigmentzellen ausübt. Nimmt man aber nun mit Höber[6]) an, dass der Pigmentaustritt erst sekundär dadurch veranlasst wird, dass sich die Muskelzellen der Arenicola in reiner NaCl-Lösung „abnorm heftig" kontrahieren [Lillie selbst bemerkt (Science 37, 764), dass sich die Larven dabei auf ihre halbe Länge zusammenzogen], so zeigt das normale Weiterleben der Larven bei Anwesenheit eines Narkotikums, dass zunächst die Muskelzellen vor der Giftwirkung des reinen

---

1) Chiari (Arch. f. exper. Path. Bd. 60 S. 256. 1909) benutzt bei seinen Versuchen über den Einfluss der Narkotika der Fettreihe auf die Autolyse abnorm hohe Konzentrationen.

2) Höber, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 19 S. 390. 1905. — Pflüger's Arch. Bd. 120 S. 492. 1907.

3) Lepeschkin, Ber. d. deutsch. bot. Gesellsch. Bd. 29 S. 349. 1911.

4) Pfeffer, Unters. a. d. bot. Institut Tübingen Bd. 2 S. 285. 1886.

5) Lillie, Americ. Journ. of Physiol. vol. 29 p. 372. 1912, vol. 31 p. 255. 1913. — Science vol. 37 p. 764, 959. 1913.

6) Höber, Physik. Chemie der Zelle und der Gewebe, 4. Aufl., S. 466. 1914.

NaCl geschützt wurden, lehrt also dasselbe wie die oben erwähnten Höber'schen Versuche[1]).

Während in den bisher aufgeführten Experimenten die Narkotika den Eintritt zellfremder Stoffe aus dem Aussenmedium ins Zellinnere verhindern, untersuchte Osterhout[2]) an Pflanzenparenchym den Einfluss einiger Narkotika auf die Durchlässigkeit in der Richtung innen-aussen, speziell auf die Permeabilität für Jonen. Schon vor ihm hatte Alcock[3]) Versuche über die Einwirkung der Narkotika auf die elektrische Leitfähigkeit tierischen Gewebes angestellt; dieser Autor arbeitete aber mit so hohen Konzentrationen — z. B. 12%—15% Chloroform —, dass seine Versuche als Illustration der physiologischen Narkose kaum in Frage kommen. Osterhout, bei dessen Versuchsanordnung eine Vergrösserung des Ohm'schen Wiederstandes in einem geldrollenartig aus Laminariascheiben zusammengesetzten Zylinder eine Verringerung der Zellpermeabilität bedeutete, fand, dass Lösungen, die ungefähr bis zu 1% Äther, 0,05% Chloroform, 0,05% Chloralhydrat oder 3% (Äthyl-) Alkohol enthielten, die Leitfähigkeit seiner Laminariascheiben herabsetzten, während höhere Konzentrationen zwar am Anfang ihrer Einwirkung dasselbe bewirkten, dann aber. nach Überschreitung eines Widerstandsmaximums, die Leitfähigkeit stark in die Höhe trieben.

Hierher gehörige Daten über eine Verringerung der Zellpermeabilität sowohl in der Richtung aussen-innen als innen-aussen geben ferner Arrhenius und Bubanović[4]) gelegentlich einer Untersuchung über „Verteilung, Hemmung und Beschleunigung bei der Hämolyse". Das für uns wichtigste Ergebnis dieser Arbeit, die übrigens dadurch recht schwer übersichtlich wird, dass die beiden Autoren die Hämolyse nicht nur durch spezifische Hämolytika, wie NH_4Cl, Saponin, sondern auch durch Hypotonie der umgebenden Kochsalzlösung, oder durch beides gleichzeitig bewirken — wird allerdings nirgends deutlich ausgesprochen: dass nämlich geringe

1) Über die cytolytische Wirkung der Narkotika bei höherer Konzentration s. Lillie, Americ. Journ. of Physiol. vol. 29 p. 380 and 384. 1911, vol. 31 p. 262. 1913.

2) Osterhout, Science t. 37 p. 111. 1913. Eine Darstellung seiner Versuchsmethode s. Science t. 35 p. 112. 1912.

3) Alcock, Proc. Roy. Soc. Ser. B. vol. 77 p. 267. 1906.

4) Arrhenius und Bubanović, Meddelanden K. Vetenskapsakad. Nobelinst. 2 Nr. 32. 1913.

Mengen eines Narkotikums allgemein eine Permeabilitätsherabsetzung, d. h. in diesem Falle eine Hämolyseverlangsamung, bewirken, grössere Mengen aber eine Permeabilitätssteigerung, d. h. Hämolysebeschleunigung [1]). So benutzen Arrhenius und Bubanović z. B. zuerst die Hämolyse durch Chloroform, um daran die Schutzwirkung des $Ca^{\cdot\cdot}$-Ions zu studieren, und später ohne weitere Bemerkung Chloroform in schwächerer Konzentration als Protektiv gegen die Hämolyse in hypotonischer NaCl-Lösung. Bei der Untersuchung der Hämolyse durch Benzol bemerken sie ausdrücklich: „Noch mehr auffallend ist die Erscheinung, dass in diesem Fall der erste Zusatz Benzol die Hämolyse in hypotonischer Lösung erniedrigt [2]), obgleich Benzol selbst, wenn es in so grosser Menge auftritt, dass es eine Emulsion bildet, stark hämolytisch wirkt." (S. 6.) Ganz unauffällig findet sich einmal die Bemerkung (S. 14), dass kleine Spuren von Chloroform, Benzol, Alkoholen und Äther die Durchlässigkeit der Blutkörperchenmembranen heruntersetzen, ähnliches S. 16. Am Schluss heisst es dann, „dass schwache Hämolytika in hypotonischer Lösung die Hämolyse zufolge der Hypotonie vermindern". In Wirklichkeit ist dies aber nur für die indifferenten Narkotika unter ihnen gezeigt worden, nämlich für Chloroform, Benzol, Äther, Methyl-, Äthyl-, Amylalkohol, nicht aber für Saponin, Ammoniumchlorid und das Keton Aceton. Nach den Autoren beruht diese Schutzwirkung der „schwachen Hämolytika" vermutlich „auf einer Verlangsamung des Eindringens von Wasser in die Zellen" (S. 22); an einer andern Stelle (S. 10) meinen sie, dass die Schutzwirkung des Chloroforms wohl nur einer Verkleinerung der Reaktionsgeschwindigkeit zuzuschreiben sei, wodurch die Hämolyse während der Sedimentierungszeit der Erythrocyten in der $CHCl_3$-haltigen Lösung nicht so weit fortschreite wie in der $CHCl_3$-freien. Dasselbe Resultat, das wir aus diesen Versuchen folgerten, hatte schon vorher J. Traube [3]) in einer Arbeit ausgesprochen, die den beiden erstgenannten Autoren entgangen zu sein scheint, und die auch uns erst am Schluss unserer Versuche bekannt wurde. Von rein physiko-chemischen Gedanken ausgehend, fand Traube prinzipiell dasselbe für Äthylalkohol, Amylalkohol und Gallensäuren; doch auch er zieht nur den Hämoglobin-

1) Siehe auch Arrhenius, ibid. 1 Nr. 10 S. 26. 1909.
2) Es handelt sich um eine 0,06 %ige Lösung.
3) J. Traube, Biochem. Zeitschr. Bd. 10 S. 371. 1908.

austritt, also eine aus der physiologischen Norm herausfallende Permeabilitätserhöhung und Zellenschädigung, in den Bereich seiner Untersuchungen.

Die Arbeiten von Osterhout und Arrhenius und Bubanović veranlassten uns, der Frage nach der Wirksamkeit der Narkotika auf die Permeabilität lebender tierischer Zellen, besonders in geringen Konzentrationen experimentell näher zu treten, und die von mir unter Prof. Höber's Leitung darüber angestellten Versuche bestätigten unsere Erwartung, dass nämlich die von uns untersuchten indifferenten Narkotika in geringen Konzentrationen Permeabilität herabsetzend, also Plasmahaut verdichtend, in höheren Konzentrationen aber Permeabilität erhöhend, also Plasmahaut auflösend wirken.

Methodik.

Als Versuchsobjekt dienten uns die roten Blutkörperchen des Rindes; als Kriterium für die Durchlässigkeit der Plasmahaut benutzten wir, da wir mit möglichst intakten Zellen arbeiten wollten, nicht den Hämoglobinaustritt, sondern, entsprechend den Osterhout'schen Versuchen, die elektrische Leitfähigkeit eines durch Zentrifugieren gewonnenen Blutkörperchenbreies, da im allgemeinen vor dem Hämoglobin die Binnenelektrolyte nach aussen treten und so die Leitfähigkeit des Aussenmediums erhöhen. Doch da völlig intakte Blutkörperchen, durch mehrmaliges Zentrifugieren mit einer nicht leitenden Waschflüssigkeit möglichst von ihrem Serum befreit, so gut wie gar keine elektrische Leitfähigkeit zeigen würden [1]), brachten wir (im Gegensatz zu Osterhout, im Anschluss an Arrhenius und Bubanović) die Blutkörperchen durch mehrmaliges Auswaschen mit einer isotonischen (10 %igen) Saccharoselösung langsam zur Hämolyse [2]); dadurch zeigte der Blutkörperchenbrei eine gewisse Leitfähigkeit, die mit der Zeit mehr und mehr anstieg, nicht nur, weil aus dem Zellinnern immer mehr Elektrolyte nach aussen traten, sondern auch, weil nun der Ionentransport durch die lädierten Zellwände hindurch auf kürzerem Wege stattfand. Trifft man nun die

1) Siehe Bugarszky und Tangl, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 11 S. 297. 1897. — Roth, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 11 S. 271. 1897. — Stewart, Zentralblatt f. Physiol. Bd. 11 S. 332. 1897.

2) Als „Hämolyse" bezeichnen wir im folgenden auch den Austritt von Elektrolyten aus dem Zellinnern, da dieses und der Hämoglobinaustritt nur zeitlich getrennte Phasen desselben Vorgangs sind.

Versuchsanordnung so, dass man durch einen Umschalter nahezu gleichzeitig auch die Leitfähigkeit einer Blutkörperchenprobe bestimmen kann, die man, abgesehen von einem Narkotikumzusatz zur Saccharose, ganz ebenso behandelt hat wie die erste Probe, so kann man bequem die Leitfähigkeiten der beiden Proben miteinander vergleichen — auch hier sind Permeabilität und elektrische Leitfähigkeit symbat. Nur muss man beachten, dass auch bei unsern Versuchen nicht völlig intakte Zellen zur Untersuchung kommen, sondern vielmehr solche als „normal" gelten, in denen langsam längs eines bestimmten Konzentrationsgefälles eine Elektrolyteffusion stattfindet.

Das ziemlich allgemein durchgeführte Verfahren, das wir nach längeren Vorversuchen tauglich fanden, sei hier kurz mitgeteilt: In zwei oder vier graduierten Zentrifugengläsern wurden je 15 ccm defibriniertes Rinderblut $^3/_4$ Stunde zentrifugiert; dann wurde mit einer Wasserstrahlpumpe das Serum in allen Gläsern auf die gleiche Höhe abgehoben und durch Saccharose, resp. Saccharose + Narkotikum quantitativ ersetzt. Der Inhalt der Gläser wurde dann gut durchmischt und wiederum $^3/_4$ Stunde zentrifugiert; dasselbe wurde dann noch einmal wiederholt. Der nach dem dritten Absaugen gewonnene Brei wurde dann nach der Kohlrausch'schen Methode auf seine Leitfähigkeit untersucht, häufig mehrere Stunden lang. Wir benutzten dabei nicht die meist gebräuchlichen quer gestellten Platinelektroden, sondern senkrecht stehende, da bei Benutzung der horizontal stehenden leicht Luftblasen zwischen der Elektrodenfläche und den Blutkörperchen haften bleiben, die aus dem viskösen Brei nur schwer zu entfernen sind. Die rasch wirkenden Narkotika wurden meist bei 0 ° C., die langsam wirkenden bei höheren Temperaturen untersucht [1]). Schliesslich fanden wir es noch geeignet, den Primärkreis durch einen regulierbaren Widerstand zu schwächen, und zwar aus folgendem Grunde: Liess man den Wechselstrom des Induktoriums längere Zeit ununterbrochen durch das Blut (einerlei ob narkotisiert oder normal) hindurchgehen, so fand man, dass sich während des Stromdurchgangs die Leitfähigkeit des Blutes erst schnell, dann langsam einem Minimalwert näherte, diesen überschritt und sich dann auf einen unterhalb des Ausgangspunktes gelegenen Wert einstellte; öffnete man dann den Strom und schloss ihn nur möglichst kurz während der Messungen, so schnellte die Leitfähigkeit in 30—60 Sekunden wieder auf ihren alten Wert empor. Die Ursache dieser Erscheinung wurde nicht weiter verfolgt; vielleicht liegt sie darin, dass infolge einer Ungleichheit der beiden Phasen des Wechselstromes eine Gewebspolarisation zustande kam, vielleicht handelt es sich um einen kataphoretischen Vorgang aus demselben Grunde: jedenfalls fanden wir, dass das Phänomen geschwächt wurde, wenn man den primären Strom schwächte. Selbstverständlich empfiehlt es sich, die Einstellung auf das Tonminimum

1) Siehe Höber, l. c. S. 443.

möglichst schnell auszuführen. Manche andere kleine Abänderungen der bei physikalischen Messungen üblichen Handhabung der Kohlrausch'schen Brücke ergeben sich bei den Versuchen von selbst, brauchen hier also nicht näher erörtert zu werden.

Ergebnisse.

Die Ergebnisse sind, zusammen mit andern Daten, in der Tabelle S. 17—18 zusammengestellt. + bedeutet eine Erhöhung, — eine Erniedrigung der Leitfähigkeit gegenüber dem normalen Blut; — + bedeutet, dass während der Messungen die Leitfähigkeit von unternormal übernormal wurde.

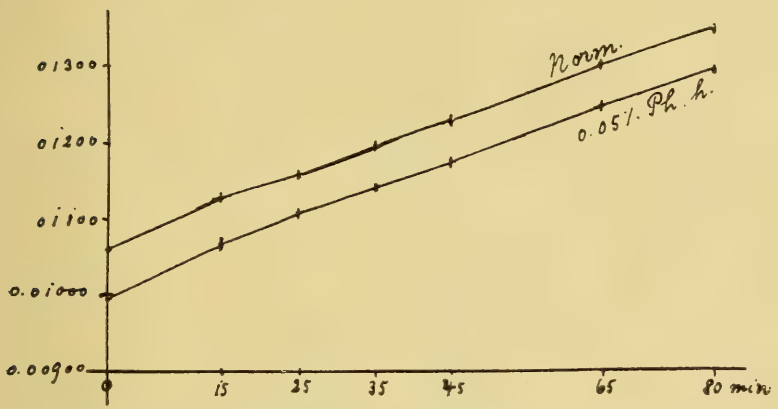


Fig. 1. 0,05% Phenylharnstoff. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 30° C.

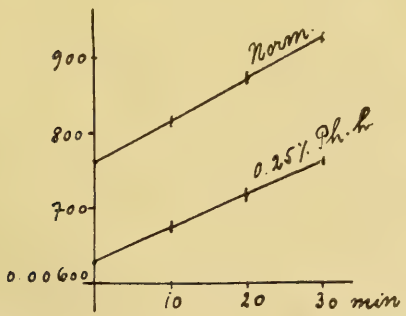


Fig. 2. 0,25% Phenylharnstoff. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 30° C.

Der graphischen Darstellung der Leitfähigkeitsänderungen stehen mehrere Wege offen: Man kann zunächst auf der Abszissenachse die Zeiten, als Ordinaten die Leitfähigkeiten abtragen und erhält

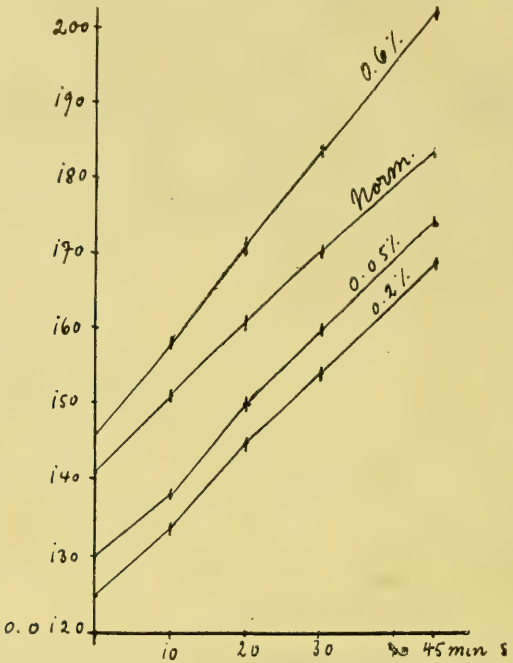


Fig. 3. Phenylharnstoff. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7% KCl. 30° C.

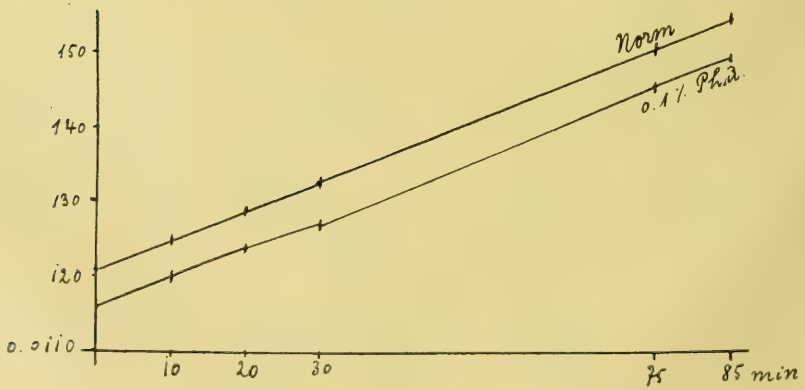


Fig. 4. 0,1% Phenylurethan. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 30° C.

so ein Bild von dem Verlauf der Leitfähigkeit jeder einzelnen Blutprobe für sich (Fig. 1—16). Weit übersichtlicher ist es (Fig. 17—22), die Konzentration des Narkotikums zur Abszisse, die Leitfähigkeit

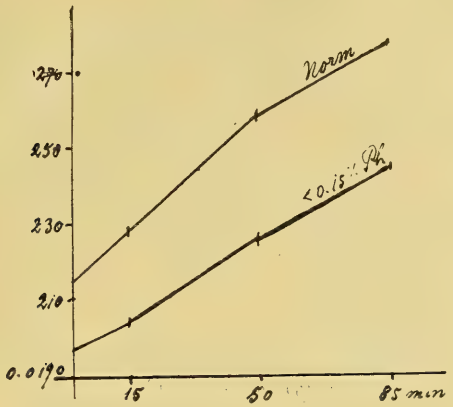


Fig. 5. Phenylurethan, gesättigt (< 0,15 %). Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 30° C.

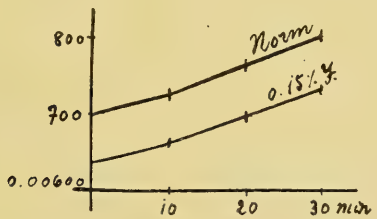


Fig. 6. Isobutylurethan. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 0° C.

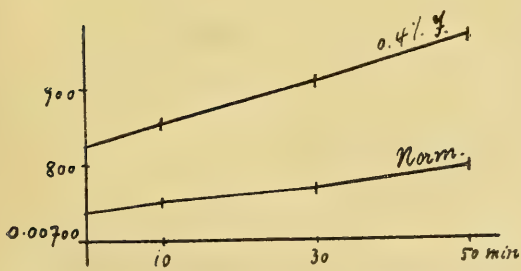


Fig. 7. 0,4 % Isobutylurethan. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 0° C.

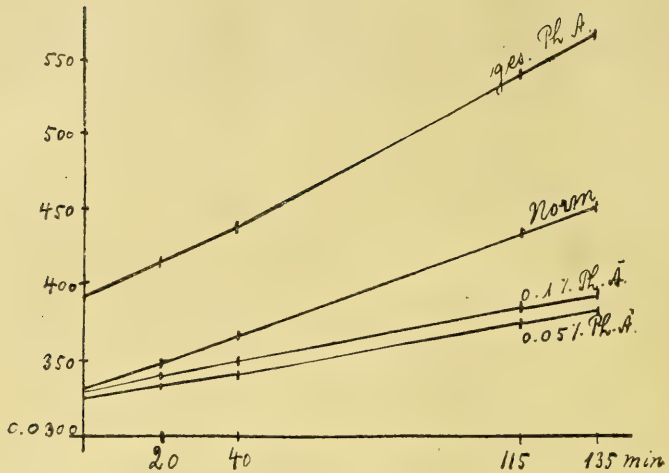


Fig. 8. Phenylcarbaminsaures Athyl. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7 % KCl. 20° C.

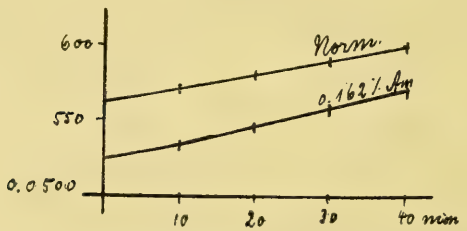


Fig. 9. 0,162 % Amylalkohol. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 0° C.

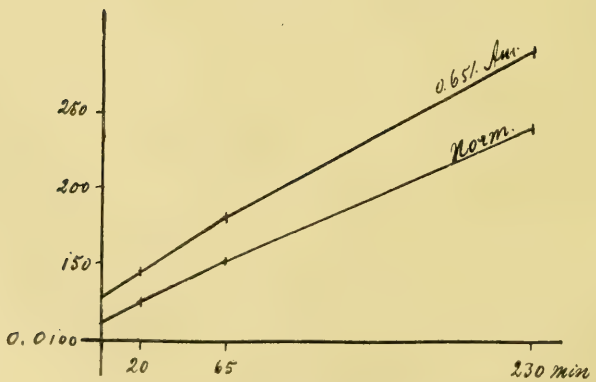


Fig. 10. 0,65 % Amylalkohol. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7 % KCl. 17° C.

zur Ordinate zu machen, so dass jede Kurve den relativen Stand der Leitfähigkeiten zueinander zu einer bestimmten Zeit angibt und man

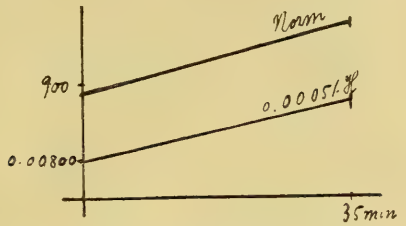


Fig. 11. 0,0005% Heptylalkohol. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 0° C.

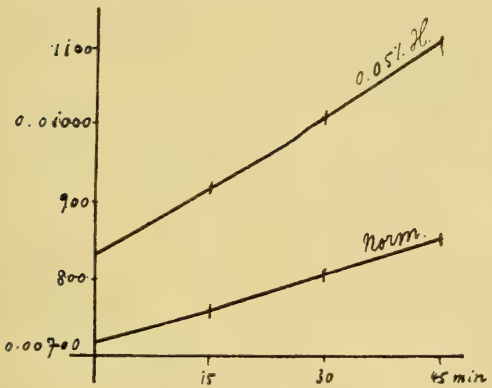


Fig. 12. 0,05% Heptylalkohol. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 0° C.

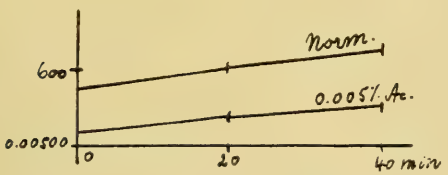


Fig. 13. 0,005% Acetophenon. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 0° C.

soviel Kurven erhält, wie Messungen gemacht wurden. Im ersten Falle zeichnet man eine Kurvenschar mit der Konzentration, im zweiten Falle mit der Zeit als veränderlichem Parameter. Endlich haben

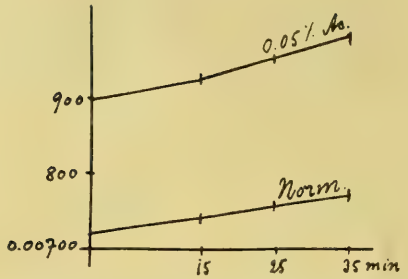


Fig. 14. 0,05 % Acetophenon. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 0° C.

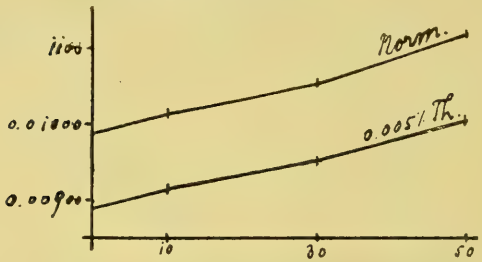


Fig. 15. 0,005 % Thymol. Leitfähigkeiten bezogen auf $\frac{1}{50}$ Norm.-KCl. 0° C.

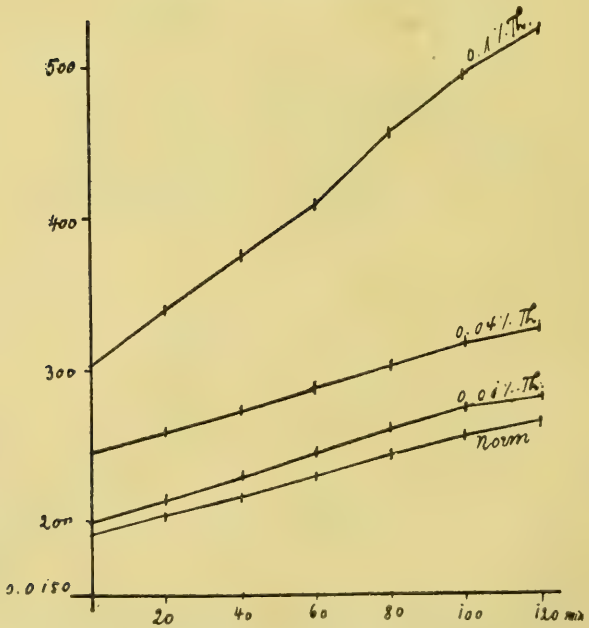


Fig. 16. Thymol. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7 % KCl. 21° C.

wir noch — im Prinzip dem ersten Verfahren ähnlich — die prozentische Abweichung (oder auch die absolute) von der Leitfähigkeit des Normalblutes positiv oder negativ als Ordinate und die Zeit als Abszisse aufgetragen (Fig. 23—26). Auf die Diskussion einzelner dieser Kurven werden wir später genauer eingehen; die Fig. 3, 17 und 23, 8 und 20, 21, 25 und 26 stellen jeweils den gleichen Versuch dar.

Narkotikum	Gewichtsprozente	Mol. / 100 Liter	Oberflächenspannung, bezogen auf $H_2O = 100$	Permeabilitätsänderung	Versuchstemp. ° C.	Versuchsdatum	Alter des Blutes in Tagen
Phenylharnstoff	0,04	0,294	96,2	—	30	27. Juli	0
	0,04	0,294	96,2	—	30	13. Mai	2
	0,05	0,368	95,3	—	30	5. „	1
	0,05	0,368	95,3	—	30	7. Nov.	2
	0,2	1,47	86,8	— —	30	13. Mai	2
	0,2	1,47	86,8	— —	30	28. Juli	1
	0,2	1,47	86,8	— —	30	7. Nov.	2
	0,2	1,47	86,8	— —	30	12. Dez.	1
	0,25	1,84	—	— —	30	30. April	0
	0,25	1,84	—	— —	30	1. Mai	1
	0,6	4,41	73,1	+	30	6. „	2
	0,6	4,41	73,1	++	30	7. Nov.	2
	0,6	4,41	73,1	+++	30	13. Mai	2
Phenylurethan	0,1	0,735	89,3	— —	30	2. April	0
	0,1	0,735	89,3	—	30	3. „	1
	gesättigt (< 0,15)	<1,102	—	— —	30	29. Juli	2
	0,13	0,956	85,4	—	—	—	—
Isobutylurethan	0,05	0,431	94,9	—	1	9. Nov.	0
	0,05	0.431	94,9	—	0	12. „	0
	0,1	0,862	91,1	—	0	26. Mai	1
	0,1	0,862	91,1	—	1	9. Nov.	0
	0,15	1,29	88,5	— —	0	6. Juli	0
	0,18	1,55	—	+	11 (!)	10. „	1
	0,2	1,72	84,4	— —	0	12. Nov.	0
	0,3	2,59	80,9	— +	1	9. „	0
	0,4	3,45	76,9	+	0	9. Juli	0
	0,4	3,45	76,9	++	0	10. Juni	2
	0,6	5,17	72,2	+	1	10. Nov.	1
	0,6	5,17	72,2	+	1	11. „	2
	0,6	5,17	72,2	++	1	12. „	0
Phenylcarbaminsaures Äthyl	0,05	0,303	95,6	— —	20	21. Nov.	2
	0,1	0,606	92,2	—	20	21. „	2
	gesättigt (< 0,2)	<1,212	88,9	+++	20	21. „	2
Chloroform	0,075	0,628	99,2	—	18; 30	28. Nov.	2
	0,1	0,837	99,5	—	30	2. Dez.	1
	0,1	0,837	99,5	—	19; 30	4. „	1
	0,135	1,13	—	— —	18; 30	28. Nov.	2
	0,4	3,35	99,0	++	18; 30	28. „	2

Narkotikum	Gewichtsprozente	Mol. / 100 Liter	Oberflächenspannung, bezogen auf $H_2O = 100$	Permeabilitätsänderung	Versuchstemp. ° C.	Versuchsdatum	Alter des Blutes in Tagen
i-Amylalkohol	0,162 (0,2 Vol.-Proz.)	1,84	79,1	— —	0	19. Mai	1
	0,487 (0,6 Vol.-Proz.)	5,53	67,4	+	0	20. „	2
	0,649 (0,8 Vol.-Proz.)	7,38	64,8	++	17	26. Nov.	0
Heptylalkohol	0,0005	0,00431	100,0	— —	0	30. Juli	0
	0,001	0,00862	99,4	—	1; 20	13. Nov.	1
	0,005	0,0431	98,1	+	0	21. Juli	0
	0,005	0,0431	98,1	— —	1; 20	13. Nov.	1
	0,02	0,172	86,1	—	0; 30	14. „	2
	0,025	0,215	82,2	+	20	16. „	0
	0,05	0,431	71,4	+	20	16. „	0
	0,05	0,431	71,4	++	0	19. Juli	0
Acetophenon	0,005	0,0417	99,3	— —	0	16. Juli	0
	0,005	0,0417	99,3	— +	0	17. „	1
	0,005	0,0417	99,3	+	0	15. „	2
	0,05	0,417	96,1	++	0	14. „	1
Thymol	0,001	0,00667	99,4	— —	1	17. Nov.	1
	0,001	0,00667	99,4	— —	20	20. „	1
	0,002	0,0133	99,2	+	20	20. „	1
	0,005	0,0333	97,8	— —	0	30. Juli	0
	0,005	0,0333	97,8	—	1	17. Nov.	1
	0,01	0,0667	93,9	+	21(!)	18. „	2
	0,02	0,133	87,1	—	1	17. „	1
	0,02	0,133	87,1	+	21; 1	18. „	2
	0,04	0,267	80,0	++	21	19. „	0
	0,05	0,333	77,4	+	21; 1	18. „	2
	0,05	0,333	77,4	++	20	20. „	1
	0,1	0,667	69,1	+++	21; 1	18. „	2
	0,1	0,667	69,1	++++	21	19. „	0

Aus der tabellarischen Übersicht sowie aus den graphischen Darstellungen geht unmittelbar hervor, dass sämtliche untersuchten Narkotika in gewissen geringen Konzentrationen die Permeabilität der Erythrocyten herabsetzen, dann also hämolysehemmend wirken, in grösseren Konzentrationen dagegen die Permeabilität erhöhen, dann also die Hämolyse durch fremde Hämolytika beschleunigen resp. selbst Hämolyse bewirken. Doch kann man natürlich nicht angeben, dass eine bestimmte Konzentration eines bestimmten Narkotikums stets diese oder jene Permeabilitätsänderung bewirke; denn „Blut“ ist ein allen physiologischen Schwankungen unterworfener Begriff. Besonders kommt hier (vielleicht neben individuellen Eigen-

schaften des blutliefernden Tieres) das „Alter“ [1]) des Blutes in Betracht; je älter das Blut, um so geringere Konzentrationen eines Narkotikums genügen, um eine Permeabilitätssteigerung hervorzurufen: das Blut hat offenbar an Resistenz verloren [2]). Auf den bedeutenden Einfluss der Temperatur auf diese Versuche ist bereits (S. 10) hingewiesen; beim Betrachten der Ergebnisse muss daher auch diejenige Temperatur mit in Rechnung gezogen werden, der

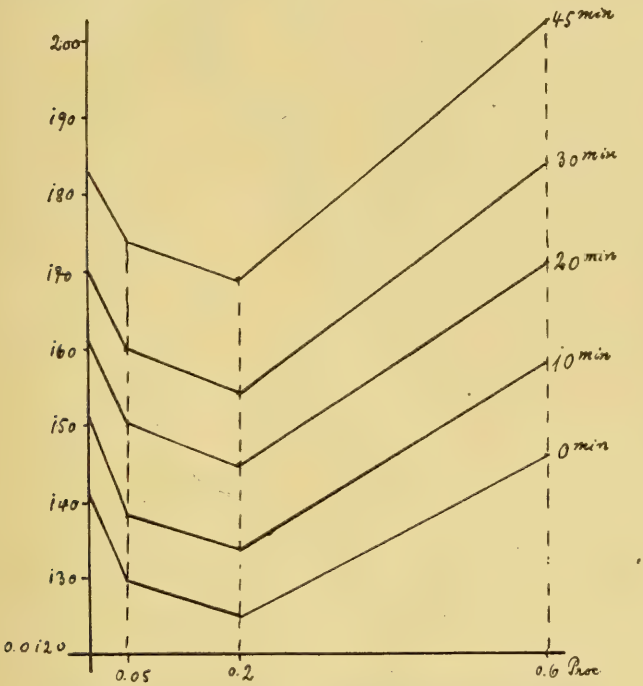


Fig. 17. Phenylharnstoff. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7 % KCl. 30° C.

das Blut während des Zentrifugierens ausgesetzt war, d. h. die Tagestemperatur [Versuchsdatum [3])!]. Allgemein fanden wir, dass

1) Unter „Alter“ verstehen wir die Zeit, während der sich das Blut bereits ausserhalb des Tierkörpers befindet.

2) Ähnliches bemerkt Stewart, Journ. of Physiol. vol. 26 p. 477. 1901. Er findet nämlich, dass Blut, das sich schon einige Zeit ausserhalb des Tierkörpers befindet, eine viel kleinere Resistenzzeit gegen das Eindringen von NH_4Cl aufweist als frisches.

3) Den Einfluss der Temperatur auf die Wirkung der Narkotika betonen auch Battelli und Stern, Biochem. Zeitschr. Bd. 52 S. 238. 1913.

während der heissen Sommermonate das Blut viel empfindlicher war als im Herbst.

Zur Angabe der Konzentration ist noch einiges zu bemerken: Entscheidend für die Wirkungsstärke eines Narkotikums ist bekanntlich nicht die Konzentration, in der es den Zellen zugesetzt wird, sondern der Grad der Anhäufung an resp. in den Zellen, d. h. die

Fig. 18. Isobutylurethan. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7% KCl. 1° C.

Verteilung zwischen Zellsuspension und Aussenflüssigkeit. Durchgehends gilt, dass die sich stark zugunsten der Zellen verteilenden Narkotika wirksamer sind als die sich gleichmässig oder gar zu ungunsten der Zellen verteilenden. Warburg und Wiesel[1]) bestimmten für eine Reihe homologer Substanzen, von denen für uns

1) Warburg und Wiesel, Pflüger's Arch. Bd. 144 S. 465. 1912.

nur Isobutylurethan, Amylalkohol, Acetophenon, Phenylurethan und Thymol in Betracht kommen, die Verteilung zwischen einer Suspension von roten Vogelblutzellen und 0,9 %iger NaCl-Lösung und fanden, dass sich Isobutylurethan und Amylalkohol etwa gleichmässig auf Zellen und Salzlösung verteilen, Acetophenon jedoch erst im Gleichgewicht ist, wenn es zweimal, Phenylurethan dreimal, Thymol etwa

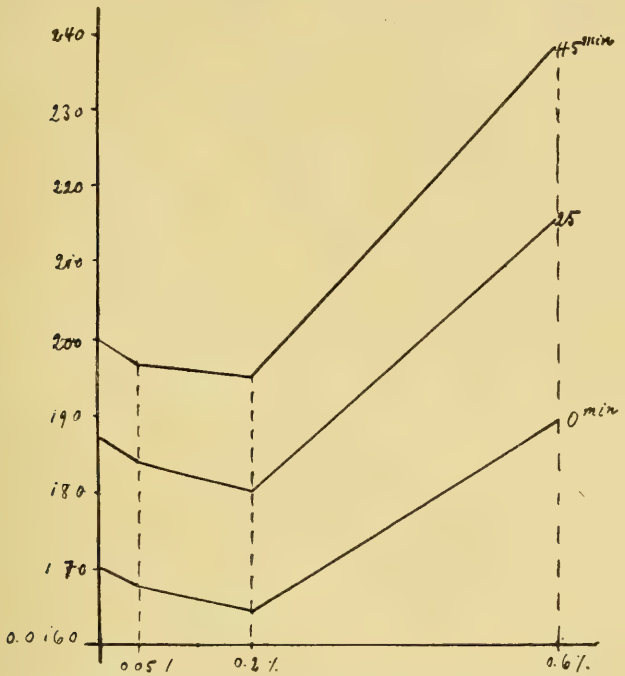


Fig. 19. Isobutylurethan. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7 % KCl. 0° C.

neunmal so stark in den Zellen konzentriert ist wie in der Aussenflüssigkeit — solange die Zellen nicht mit Narkotikum gesättigt sind. Für Heptylalkohol untersuchte Dorner[1]), leider nur an „entfetteten“[2]) Stromata, die Verteilung zwischen Stroma und NaCl-Lösung; aus seinen Versuchen lässt sich folgendes berechnen:

---

1) Dorner, Sitzungsber. d. Heidelb. Akad. d. Wissensch. B. 1914. 1. Abhandlung.

2) Usui, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 81 S. 175. 1912.

Versuch II.

50 ccm NaCl-Lösung enthält, ehe sie mit 0,5 g Stroma geschüttelt wird, 0,0315 g Heptylalkohol,

50 ccm NaCl-Lösung enthält, nachdem sie mit 0,5 g Stroma geschüttelt ist, 0,0265 g.

Demnach nehmen 0,5 g Stroma 0,005 g Heptylalkohol auf, d. h. 1 % pro Gewichtseinheit Stroma gegenüber einer Aussenkonzentration von 0,063 % Heptylalkohol.

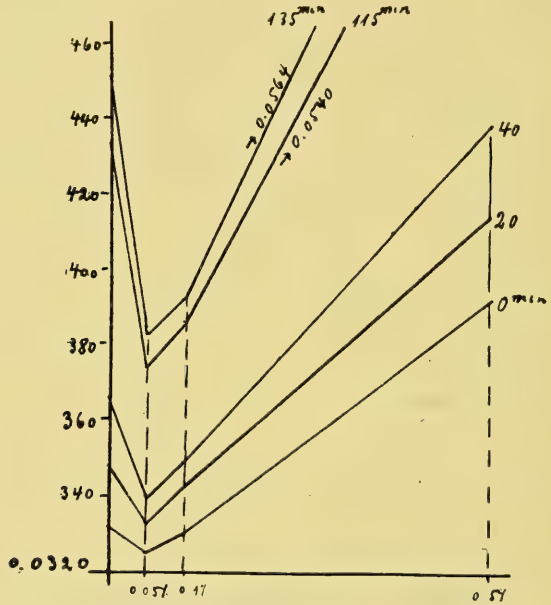


Fig. 20. Phenylcarbaminsaures Äthyl. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7 % KCl. 20° C.

Versuch III.

50 ccm NaCl enthalten vorher 0,0620 g Heptylalkohol,
50 ccm „ „ nachher 0,0535 g „

Von 0,5 g Stroma aufgenommen 0,0085 g Heptylalkohol, d. h. 1,7 % gegenüber einer Aussenkonzentration von 0,107 % Heptylalkohol. Wir dürfen daher und gestützt auf die Versuche von Usui annehmen, dass sich auch in einer Zellsuspension der Heptylalkohol wesentlich zugunsten der Zellen verteilt.

Sehen wir vom Phenylurethan ab, über dessen Wirkung später noch einiges zu sagen sein wird, so sind auch bei uns, wie aus der

Tabelle hervorgeht, gerade Acetophenon, Heptylalkohol und Thymol die stark, d. h. schon in scheinbar kleinen Konzentrationen wirksamen Substanzen. Dass der Amylalkohol so viel schwächer wirkt als sein höheres Homologon Heptylalkohol, entspricht durchaus den diesbezüglichen Beobachtungen von Warburg und Wiesel (l. c., daselbst auch weitere Angaben), Führer und Neubauer[1]),

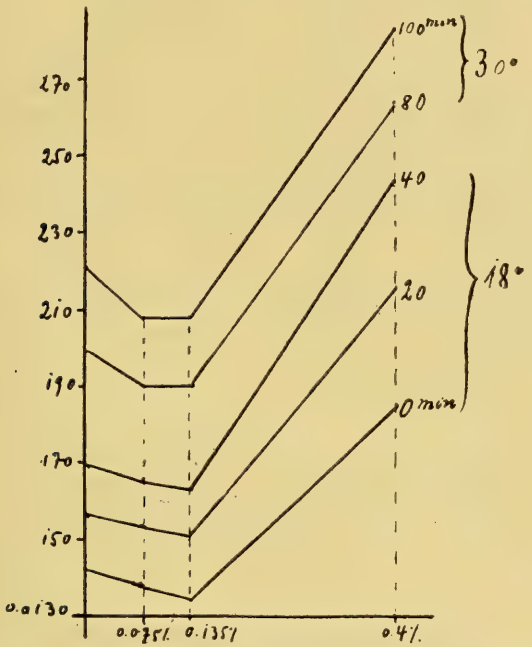


Fig. 21. Chloroform. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7% KCl.

Dorner[2]), Vernon[3]), Battelli und Stern[4]), Warburg[5]), Meyerhof[6]) und Traube[7]).

---

1) Führer und Neubauer, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 56 S. 333. 1907. — Zentralbl. f. Physiol. Bd. 20 S. 117. 1906.

2) Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 81 S. 99. 1912.

3) Vernon, Biochem. Zeitschr. Bd. 51 S. 1. 1913.

4) Battelli und Stern, Biochem. Zeitschr. Bd. 52 S. 226. 1913.

5) Warburg, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 66 S. 305. 1910; Bd. 69 S. 452. 1910; Bd. 70 S. 413. 1911. — Münch. med. Wochenschr. Nr. 46. 1911. — Ergebn. d. Physiol. Bd. 14. 1914.

6) Meyerhof, Pflüger's Arch. Bd. 157 S. 251 u. 307. 1914.

7) Traube, Biochem. Zeitschr. Bd. 10 S. 371. 1908.

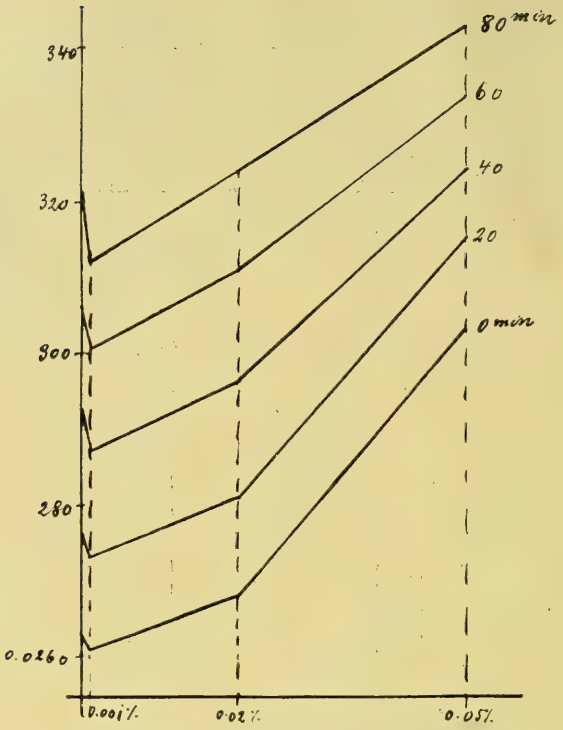


Fig. 22. Thymol. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7 % KCl. 20 ° C.

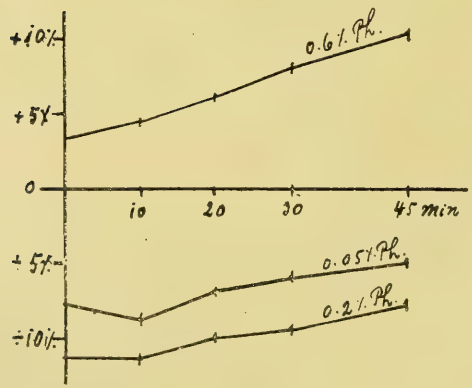


Fig. 23. Phenylharnstoff. 30 ° C. Differenzen der Leitfähigkeiten in Prozenten.

Man kann nun bei bekannter Verteilung des Narkotikums zwischen Zellen und Aussenflüssigkeit die Narkotikumkonzentration in den Zellen leicht berechnen, wenn man annimmt, dass die Erythrocyten etwa ein

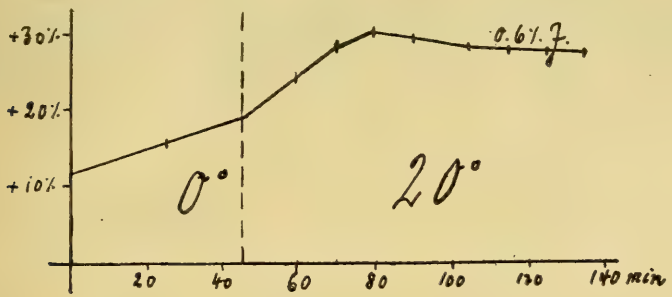


Fig. 24. 0,6 % Isobutylurethan. Differenzen der Leitfähigkeiten in Prozenten. Temperatur!! (Siehe Text S. 39.)

Drittel des Blutvolumens einnehmen[1]), und dass wir im Durchschnitt etwa 7,5 ccm Serum unserer 15 ccm-haltigen Blutproben durch die Narkotikumlösung ersetzt haben. Beim Thymol zum Beispiel werden

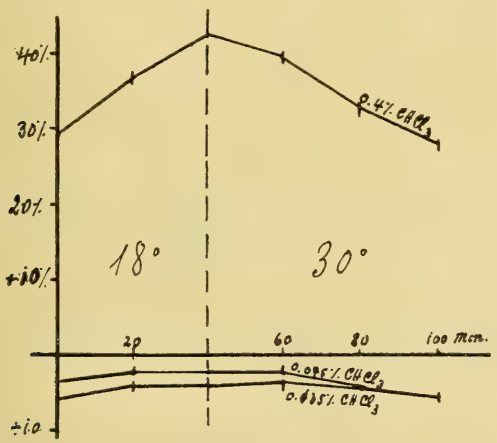


Fig. 25. Chloroform. Differenzen der Leitfähigkeiten in Prozenten. Temperatur! (Siehe Text S. 38.)

bei der Zugabe von 7,5 ccm einer 0,05 %igen Lösung 0,00375 g = 3,75 mg auf die Zellsuspension + Saccharose verteilt. Nun ist aber

---

1) Da nach Abderhalden (Lehrb. d. physiol. Chemie, 2. Aufl., S. 370. 1909) auf 1000 Gewichtsteile Blut (Rind) 325,5 Gewichtsteile Zellen kommen, und deren spezifisches Gewicht nicht viel höher als 1 ist, geht diese Annahme wohl nicht sehr fehl.

nach Einstellung des Gleichgewichts — wobei wir die berechtigte Annahme machen, dass dann noch keine Sättigung der Zellen mit Thymol erreicht ist, und wobei wir die Verteilung auf Rinderblutkörperchen der auf Vogelblutzellen gleichsetzen — in den Zellen neunmal soviel Thymol enthalten wie in der Aussenflüssigkeit, das heisst soviel, wie bei gleichmässiger Verteilung einem neunmal so grossen Volumen entsprechen würde; da nun aber das Volumen der Zwischenflüssigkeit etwa zweimal so gross ist wie das der Zellen. kommen auf die Zellen

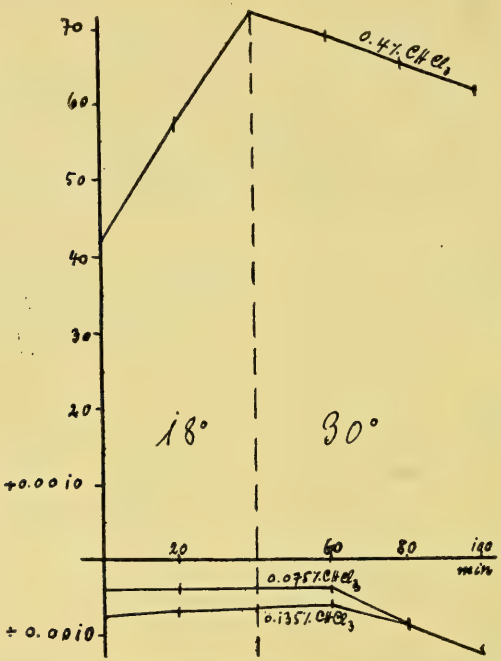


Fig. 26. Chloroform. Differenzen der Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7 % KCl. Temperatur! (Siehe Text S. 38.)

$3{,}75 \cdot \frac{9}{9+2} = 3{,}07$ mg Thymol. Die Konzentration in den Zellen ist also nun 3,07 mg / 5 ccm = 0,0614 %, während die Aussenflüssigkeit 0,68 mg / 10 ccm = 0,0068 % beträgt; bei gleichmässiger Verteilung des Thymols wäre sie 0,025 %. Waschen wir nun die Blutkörperchen zum zweiten Male mit 7,5 ccm 0,05 %igen Thymols, so werden die Zellen entweder mit Narkotikum gesättigt — in diesem Falle handelt es sich um ein Gleichgewicht, das kein noch so grosser Thymolüberschuss zugunsten der Zellen verschieben könnte —, oder die Zellen nehmen weiter nach dem Verteilungsmaasse Thymol auf. In der Zellsuspension befinden sich nun 3,07 mg Thymol an die Zellen gebunden, 0,17 mg in den 2,5 ccm Zwischenflüssigkeit, die nicht mit abpipettiert

wurden, und 3,75 mg in der neu zugesetzten Lösung, insgesamt also 6,99 mg, von denen wiederum $\frac{9}{11} = 5{,}715$ mg auf die Zellen und 1,27 mg auf die 10 ccm Aussenflüssigkeit kommen; das heisst 0,114 % auf die Zellen, 0,0127 % auf die Aussenflüssigkeit; bei gleichmässiger Verteilung des Thymols wäre die Konzentration jetzt 0,0375 %.

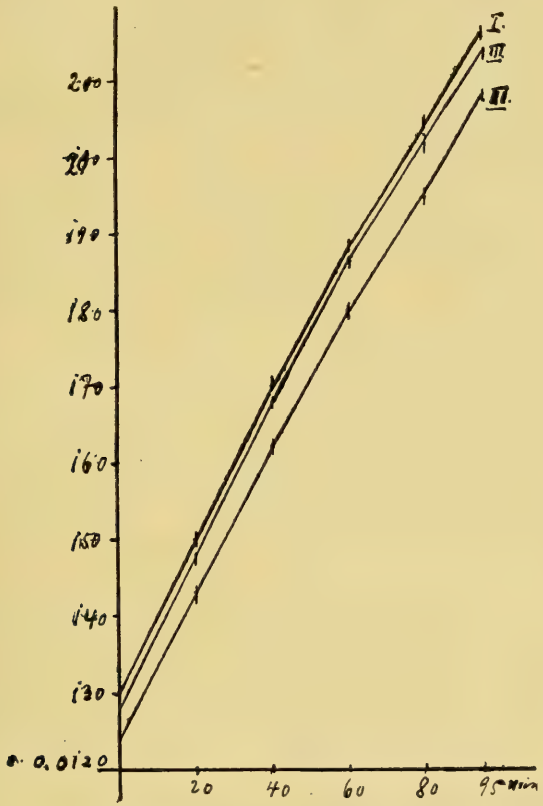


Fig. 27. Chloroform. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7 % KCl. 30° C. (Siehe Text S. 42.)

In engem Zusammenhange mit dem Vermögen der Narkotika, sich an den Zellgrenzflächen oder in den Zellen anzuhäufen, stehen die Beziehungen zwischen Narkose und Oberflächenspannung, die Traube seit längerer Zeit mit Nachdruck hervorhebt[1]). Zwar

1) Traube, Biochem. Zeitschr. Bd. 10 S. 371. 1908; Bd. 54 S. 305 u. 316. 1913. — Pflüger's Arch. Bd. 153 S. 276. 1913; Bd. 105 S. 541 u. 559. 1904.

stellt Traube, wohl mit Unrecht, die dynamische Seite des Vorgangs in den Vordergrund, indem er die Geschwindigkeit, mit der das Narkotikum ins Zellinnere hineindiosmiert, für das Wesentlichste an der ganzen Narkose hält, während diese in Wahrheit wohl als ein erst hierauf folgender Gleichgewichtszustand angesehen werden

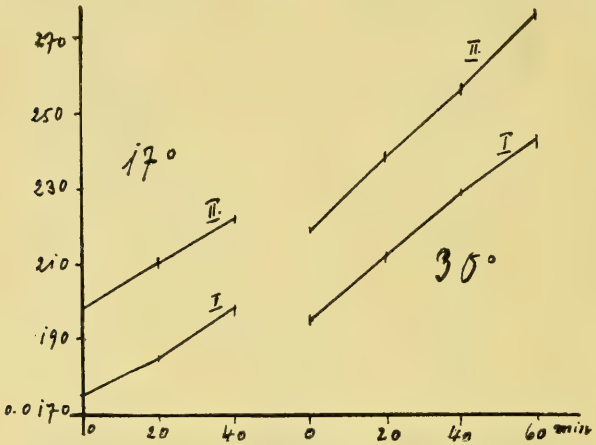


Fig. 28a. 1% Äthylurethan. Leitfähigkeiten bezogen auf 0,7% KCl.

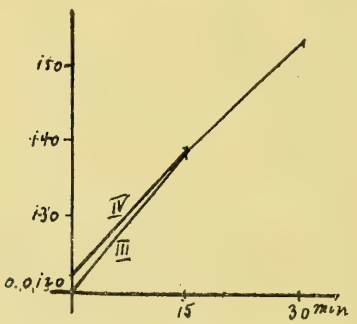


Fig. 28b.. (Siehe Text S. 43.)

muss; dessenungeachtet liess sich der Traube'sche Satz, dass Stoffe um so rascher in die Zellen diosmieren, je geringer ihre Oberflächenspannung, je grösser ihre Haftdruckdifferenz gegenüber der Zellmembran ist, an unseren Versuchen vollauf bestätigen. Über die

---

Daselbst Hinweis auf seine andern Arbeiten. — Ferner Führer und Neubauer (l. c.), Vernon (l. c.), Battelli und Stern (l. c.).

quantitative Änderung der Oberflächenspannung einer Narkotikumlösung mit der Konzentration finden sich bisher nur wenig Angaben. Goldschmidt und Přibram[1]) machen eine solche für eine 5,6 %ige und 10,2 %ige Kokainlösung, und Traube[2]) stellt — teilweise aus älteren Arbeiten — die Oberflächenspannungen für zehn verschiedene Narkotika in so hohen Konzentrationen zusammen, wie wir sie in unseren Versuchen nicht anwenden konnten. Da sich ausserdem von den hier benutzten Narkoticis nur Iso-Amylalkohol in der Traube'schen Tabelle befindet, schien uns eine Messung der Oberflächenspannungen im Bereich der von uns angewandten

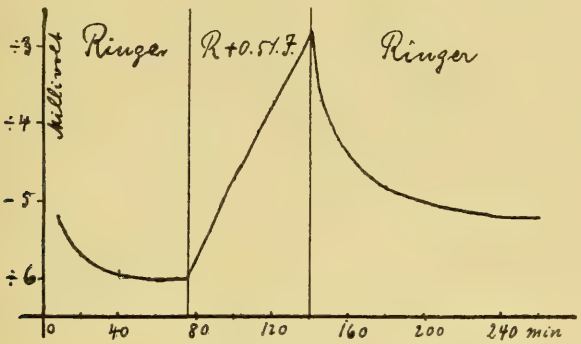


Fig. 29. 0,5 % Isobutylurethan. (Siehe Text S. 43.)

Konzentrationen geboten. Die stalagmometrisch gefundenen Werte sind der Tabelle (S. 17—18) beigefügt; über die Messung der Oberflächenspannung der Chloroformlösungen durch Tropfenzählung s. Traube, l. c. und Pflüger's Arch. Bd. 153 S. 307. 1913; dieselben Erwägungen dürften wohl auch für das leicht flüchtige Acetophenon gelten. In solchen Fällen, wo sich der gelöste Stoff infolge der Oberflächenspannungsverminderung an der Oberfläche im Überschuss ansammelt — und dahin gehören ja die Narkotika —, steigt der Oberflächenüberschuss in verdünnten Lösungen stark an[3]), während er mit steigender Konzentration nur mässig wächst; daraus erklärt sich vielleicht die besonders starke Anreicherung von Heptyl-

1) Goldschmidt und Přibram, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 6 S. 1. 1909. — Přibram, Wiener klin. Wochenschr. Bd. 21 Nr. 30. 1908.

2) Traube, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. Bd. 1 S. 275. 1914.

3) Siehe Freundlich, Kapillarchemie S. 76.

alkohol und Thymol in den Zellen, da diese beiden Stoffe schon in sehr geringen Konzentrationen die Oberflächenspannung erheblich herabsetzen: z. B. Thymol in einer Konzentration von 0,00667 Mol/Liter etwa ebensosehr wie 0,00431 Mol Heptylalkohol; dagegen bringen Phenylharnstoff und Isobutylurethan dieselbe Erniedrigung erst bei einer Konzentration von 0,0441 resp. 0,0517 Mol/Liter hervor. Da ferner der Temperaturkoeffizient der Oberflächenspannung einer Lösung um so grösser ist, je kleiner die Oberflächenspannung selbst ist, so müssen die Narkotika bei höherer Temperatur viel rascher und intensiver wirken als bei tiefer, was mit unseren Erfahrungen völlig übereinstimmt.

In einer seiner neuesten Arbeiten benutzt Traube[1]) die von Schryver[2]) an anorganischen Modellen und einer chemischen Reaktion unter gewissen vereinfachenden Voraussetzungen gefundene Tatsache, dass die Geschwindigkeit der Reaktion zwischen zwei sich berührenden Phasen in erster Annäherung von der inneren Reibung der Grenzschichten abhängig ist, zu einigen Ausblicken auf biologische Probleme. „Je grösser die Reibung dieser (d. h. der flüssigen) Phase, um so langsamer wird die Reaktion stattfinden" (Schryver, l. c. p. 101). Es entspricht ganz der Traube'schen dynamischen Auffassung vom Wesen der Narkose, dass er diesem Reibungsfaktor neben dem Haftdruck die bedeutendste Rolle nicht nur für die Narkose, sondern auch für alle Arten von „Zellzerstörungen" zuerteilt, nicht aber bei irgendwelchen Gleichgewichtsuntersuchungen. „Überall, wo der Zeitfaktor eine Rolle spielt, wird auch die Reibungskonstante in Betracht kommen, während diese Grösse überall zurücktritt, wo es sich . . ., unter Ausschaltung des Zeitfaktors, um Untersuchung von Gleichgewichten handelt" (l. c. p. 284). Die Bedeutung dieses Zeitfaktors für die Narkose besteht nun darin, dass das zu einer bestimmten Konzentration gehörige Gleichgewicht sich bei Stoffen mit grosser innerer Reibung langsamer einstellt als bei denen mit kleinerer innerer Reibung; untersuchen wir nun aber die Wirkung der Narkotika nach einer bestimmten, stets ungefähr gleichen Zeit, ohne Rücksicht darauf, ob sich schon ein bestimmter Gleichgewichtszustand eingestellt hat oder nicht, so werden, ganz abgesehen von den Unterschieden, die durch die Verschiedenheit der Ober-

1) Traube, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol. Bd. 1 S. 275. 1914.
2) Schryver, Proc. Roy. Soc. B. vol. 83 p. 97. 1910.

flächenaktivitäten bedingt sind, zur Erreichung eines bestimmten Stadiums von den langsam wirkenden grössere Konzentrationen erforderlich sein als von den rasch wirkenden. Dass das Narkotikum bei unseren Messungen häufig noch weit von der Einstellung ins Gleichgewicht entfernt ist, zeigt der Zeitfaktor, der besonders aus den graphischen Darstellungen (Fig. 3, 8, 12, 16, 20) deutlich ersichtlich ist; wo das Gleichgewicht erreicht ist (z. B. Fig. 1, 2, 4, 6), laufen die Leitfähigkeitskurven nahezu parallel.

Eine direkte viskosimetrische Bestimmung bei den von uns benutzten Narkotikumlösnngen war wegen der Kleinheit der zu erwartenden Differenzen nicht möglich; andere Tatsachen machen es jedoch wahrscheinlich, dass die Schryver-Traube'sche Annahme auch hier gilt. Wir notierten nämlich bei jedem Versuch die Höhe des Blutkörperchensediments nach dem Zentrifugieren und fanden, dass beim Phenylurethan, Phenylharnstoff, Isobutylurethan, phenylcarbaminsauren Äthyl und Amylalkohol das Sediment des narkotisierten Blutes höher war als das des normalen, und zwar um so mehr, je grösser die Narkotikumkonzentration. Hierfür seien zunächst einige Zahlen angegeben, nämlich die Sedimenthöhe nach dem ersten, zweiten und dritten Zentrifugieren in Kubikzentimetern:

1. Phenylurethan.

0 %	7,2	7,2	7,6	0 %	7,2	7,5	7,3
0,1 %	7,3	7,3	7,9	gesättigt	7,1	7,9	7,6

2. Phenylharnstoff.

0 %	6,4	6,0	6,0
0,05 %	6,3	6,0	6,1
0,2 %	6,3	6,1	6,3
0,6 %	6,3	6,3	6,4

3. Isobutylurethan.

0 %	7,0	6,7	6,8
0,05 %	7,0	6,7	6,9
0,1 %	7,0	6,8	7,0
0,3 %	7,0	7,0	7,2

4. Phenylcarbaminsaures Äthyl.

0 %	7,7	7,0	7,1
0,05 %	7,6	7,1	7,4
0,1 %	7,7	7,2	7,5
gesättigt	7,7	7,2	7,5

5. Amylalkohol.

0 %	7,9	7,5	7,5
0,162 %	7,9	7,6	7,7

Wir bezeichneten als Ursache dieser Erscheinung sofort nicht etwa eine Quellung der Erythrocyten, sondern eine vermehrte Reibung und fanden unsere Annahme in folgendem bestätigt: War aus irgendwelchem physiologischen Grunde die Viskosität des Serums erhöht, so dass das normale Blut einen höheren Sedimentstand zeigte als sonst (dasselbe galt, als für einige Zeit die Zentrifuge mit geringerer Tourenzahl lief, also eine kleinere ausschleudernde Wirkung ausübte als sonst), so war das Phänomen besonders deutlich: d. h. reichte ein $^3/_4$ stündiges Zentrifugieren nicht einmal, um die normalen Blutkörperchen nahezu vollständig zusammenzuschleudern, so reichte es für die einer noch grösseren Reibung ausgesetzten Blutkörperchen gewiss nicht. Auch hierfür seien einige für gleiche oder annähernd gleiche Narkotikumkonzentrationen gefundene Werte einander gegenübergestellt (wo nicht anders angegeben, wurde stets $^3/_4$ Stunden zentrifugiert):

Phenylharnstoff.

					50 Min.	60 Min.	60 Min.
0 %	6,4	6,0	6,0	0 %	8,6	7,8	7,9
0,2 %	6,3	6,1	6,3	0,15 %	8,6	8,1	8,3

Also trotz des längeren Zentrifugierens und der kleineren Konzentration im zweiten Falle eine stärkere Vergrösserung des Sedimentvolumens als im ersten. Ähnlich:

Phenylharnstoff.

					60 Min.	60 Min.	60 Min.
0 %	6,4	6,0	6,0	0 %	8,1	7,8	7,8
0,6 %	6,3	6,3	6,4	0,8 %	8,1	8,5	8,9

Isobutylurethan.

0 %	5,3	5,1	5,6	0 %	6,7	6,4	6,4
0,15 %	5,3	5,1	5,6	0,15 %	6,7	6,5	6,7

Phenylcarbaminsaures Äthyl.

							60 Min.
0 %	7,7	7,0	7,1	0 %	8,4	8,2	8,0
gesättigt	7,7	7,2	7,5	gesättigt	8,4	8,7	8,6

Eine derartige Vergrösserung des Sedimentvolumens wurde niemals bei Chloroform, Heptylalkohol, Acetophenon und Thymol

beobachtet; gerade diese aber sind die rasch und intensiv wirksamen (für das Chloroform dürfen wir wohl annehmen, dass es während des Zentrifugierens zum grossen Teil verdunstet und also in kleineren Konzentrationen wirkt, als in der Tabelle angegeben ist), während von den fünf anderen Substanzen viel grössere Konzentrationen benutzt wurden[1]). Damit stimmen die Angaben Overton's[2]) über die Geschwindigkeit der Kaulquappennarkose sehr gut überein; Phenylharnstoff z. B. narkotisiert erst nach 30 Min., Thymol schon nach 2 Min. Soviel über die von Traube besonders hervorgehobene Bedeutung von Oberflächenspannung und Viskosität der Narkotika!

Traube bezeichnet es gelegentlich (Biochem. Zeitschr. Bd. 10 S. 372. 1908) als einen wesentlichen Vorteil seiner Theorie, dass sie an keinerlei Anschauungen über Struktur und Zusammensetzung der Zellwand gebunden, dass sie also allgemeiner als z. B. Overton's Theorie sei. Darin liegt aber auch gleichzeitig ein erheblicher Nachteil, denn die Traube'sche Theorie klärt uns wohl über Geschwindigkeit und Intensität der Wirkungsweise der Narkotika auf, sagt aber nichts Deutliches über die Art dieser Wirkung. Dass kleine Konzentrationen eines Stoffes genau das Gegenteil bewirken wie grosse Konzentrationen, ist allein mit den Traube'schen physiko-chemischen Erörterungen nicht zu deuten; vielmehr müssen wir hierzu auch die zweite Reaktionskomponente, nämlich die Zellwand, berücksichtigen. Wo Traube auf diesen Punkt eingeht, spricht er sich meist gegen eine konsequente Berücksichtigung der Lipoide aus; eine solche Annahme sei völlig überflüssig, während die durchgehende Beteiligung der Eiweisskolloide gar nicht zu be-

---

1) Der von Schryver (l. c. p. 102) nur für Salzlösungen gefundene Satz, dass die dispergierende (= desaggregative) Wirkung einer Lösung auf Kolloide um so geringer ist, je grösser ihre Oberflächenspannung und innere Reibung ist, resp. dessen Umkehrung, wird durch eine neue Arbeit desselben Autors (Proc. Roy. Soc. B vol. 87. 1914) dahin ergänzt, dass die Narkotika die Gelbildung aus Na-Cholat verzögern, indem sie infolge ihrer geringen Oberflächenspannung geldispergierend wirken. Diese Erfahrungen mit Traube ohne weiteres auf die Theorie der Narkose zu übertragen, scheint etwas gewagt, da das Na-Cholat nur in einer einzigen Hinsicht, nämlich seinem Dispersionsgrad, den kolloiden Zellwandbestandteilen ähnelt (s. auch Freundlich, l. c. S. 529 f., 533); zudem werden wir später sehen, dass für eine Narkose wahrscheinlich etwas ganz anderes als eine Kolloiddispersion in Frage kommt.

2) Overton, Studien über die Narkose S. 72 f., 100, 103, 110, 121, 132. Jena 1901.

streiten sei. Dies beruht erstens darauf, dass Traube die Existenz lipoidfreier Zellen für erwiesen hält (Biochem. Zeitschr. Bd. 10 S. 372. 1908; Bd. 54 S. 317. 1913; Pflüger's Archiv Bd. 153 S. 296. 1913), und dass er zweitens die Oxydations- und Gärungshemmungen durch Narkotika, die nach den Untersuchungen an Zellpresssäften und an intakten Zellen ziemlich sicher auf einer Ausflockung und Verdichtung von Zellkolloiden beruhen, als Ursache der Narkose, nicht aber als deren Wirkung betrachtet (Biochem. Zeitschr. Bd. 54 S. 318. 1913) [1]).

Ehe wir nun den Versuch machen, unsere Resultate mit Berücksichtigung der Zelle und ihrer Struktur zu deuten, sei noch einiges über die Verwendung des Begriffs „Zellwand" gesagt. Als allgemeine Bestandteile der Zelle kann man wohl neben den Fermenten und Reservestoffen die Zellflüssigkeit mit ihren freien Binnenelektrolyten und kolloidale Substanzen, nämlich Eiweiss und die Lipoide Cholesterin und Lezithin, ansehen. Nun drängen aber mehr physiko-chemische, physiologische als morphologische Gründe dazu, sich die Zelle als eine Flüssigkeit vorzustellen, die durch die relativ festeren Kolloide von der Umgebung abgegrenzt ist; ob man sich im besonderen vorstellt, dass die Zelle ein einziger Tropfen sei, der von einer kolloidalen Plasmahaut im eigentlichen Sinne des Wortes umgeben ist, oder ob man annimmt, dass sich die Struktur der Zellwand ins Zellinnere hinein fortsetzt, so dass ein System von Kammern (Waben) entsteht, die jede wieder einen Flüssigkeitstropfen umschliessen, oder aber ein Netzwerk, das als Filarmasse den flüssigen Zellinhalt durchsetzt, ist für unseren vorliegenden Fall völlig gleichgültig: allemal kommt es nämlich darauf hinaus, dass die Existenz einer Wand postuliert werden muss, die ein gewisses

1) Während Traube in früheren Arbeiten stets die Differenz der Haftdrucke als treibende Kraft der Osmose ansieht, heisst es Pflüger's Arch. Bd. 153 S. 276. 1913, dass das Verhältnis der Haftdrucke eines Narkotikum für Wasser und Lipoid für Exosmose und Narkose besonders in Betracht komme, und die Anmerkung, dass das Verhältnis dieser Haftdrucke keineswegs mit dem Teilungskoeffizienten identisch sei, kann man mit Traube's eigenen Worten widerlegen: Er definiert nämlich (Chemikerztg. Bd. 26 S. 217. 1910) den Haftdruck des Zuckers zum Wasser als den Druck, der „der Anziehung des Zuckers zum Wasser entspricht"; und (Ber. d. deutschen chem. Ges. Bd. 42 S. 86. 1909) als Druck, „mit welchem die Stoffe in dem System Lösung haften". Inwiefern nun das Verhältnis der Haftdrucke nicht gleich dem Verhältnis der Löslichkeit im Lipoid und Wasser, also gleich dem Teilungskoeffizienten sei, ist nicht ersichtlich.

Quantum Flüssigkeit nach aussen hin abgrenzt. Alle Erörterungen, die man unter der Voraussetzung anstellt, dass die Zelle nur an ihrer Peripherie fest sei, im Innern aber flüssig, behalten ihre Geltung, wenn sich der Zellleib als gekammert im Sinne einer Wabentheorie erweisen sollte; nur werden sie dann von einer Zelle erster Ordnung auf eine solche zweiter Ordnung übertragen. Für eine physikochemische Diskussion unserer Angelegenheit genügt es also, sich als Angriffsobjekt des Narkotikums einen von Kolloiden umgebenen Flüssigkeitstropfen vorzustellen, einerlei, ob dieser schon den Namen „Zelle" verdient oder nicht. Wenn im folgenden gelegentlich von „Zellwand"-Bestandteilen die Rede ist, so soll damit keinerlei bestimmte Anschauung über die Mikrostruktur der Zelle bevorzugt werden; vielmehr meinen wir damit ganz allgemein Stoffe, die infolge ihrer festeren Konsistenz dem Zellsaft als abschliessend, schützend gegenüberzustellen sind, und die passiert werden müssen, ehe eine Reaktion einer endosmierenden Substanz mit dem flüssigen Zellinhalt stattfinden kann.

Hinsichtlich der Zusammensetzung der so definierten „Zellwand" gehen die Meinungen weit auseinander. Man pflegt hier die extreme Annahme einer Eiweissmembran und die einer Lipoidmembran einander gegenüberzustellen; die Mitte hält die von Höber als „Mosaiktheorie" bezeichnete Anschauung Nathansohn's, die wir weiter unten ausführlicher behandeln werden, und nach der die Zellwand die proteiden und die lipoiden Kolloide gemeinsam enthält. Zunächst einmal sind die proteiden und die lipoiden Kolloide hinsichtlich ihres Dispersionsgrades nicht so verschieden, als dass eine Durchmischung der beiden Substanzklassen entgegen der Alternative Eiweisshaut — Lipoidhaut nicht sehr wohl denkbar wäre; ein Grund dafür, dass gerade am äussersten Rand oder schon im Innern der Zelle eine konzentrische Schichtung von Eiweiss und Lipoiden stattfinde, woraus eine Eiweiss- resp. Lipoidhaut resultieren würde, ist nicht recht einzusehen; zudem würde ja jeder Stoff, der ins Zellinnere eindringt, beide Randschichten zu passieren haben: wir müssten hier also ebenso wie bei der scheinbar ganz unähnlichen Mosaiktheorie das Verhalten des eindringenden Stoffes sowohl den Proteiden als den Lipoiden gegenüber untersuchen. Eine konsequente Eiweisshaut- resp. Lipoidhauttheorie müsste vielmehr annehmen, dass entweder nur die Eiweisssubstanzen oder nur die Lipoidsubstanzen den strukturierten Aufbau der Zellwand bilden, während

sich die Lipoide resp. Proteide strukturlos im Zellinnern befinden. Für eine so weitgehende und einseitige physiologische und morphologische Differenzierung liegen aber gar keinerlei Anhaltspunkte vor.

Nathansohn[1]) nimmt nun an, dass die lipoiden, wenig quellbaren Stoffe, die die Aufnahme lipoidlöslicher Substanzen regulieren sollen, nicht die ganze Kontinuität der Zellwand ausmachen, sondern dass ausser diesen noch quellbare protoplasmatische Kolloide vorhanden seien, durch die der Durchtritt von Wasser und Salzen stattfinde. (Somit wäre bei der intakten Zelle der Ionendurchtritt auf die eiweissartigen Bestandteile der Zellwand beschränkt.) Nun wirken aber die Narkotika auf Lipoide und Proteide ganz verschieden ein. Was zunächst das kolloidale Eiweiss betrifft, so wird dieses wie alle hydrophilen Kolloide durch die nichtleitenden Narkotika gefällt; Modellversuche sind hierfür die Arbeiten von Moore und Roaf und von Battelli und Stern[2]). Eine solche Fällung kann aber auf zweierlei Weisen vor sich gehen[3]), deren Verschiedenheit besonders deutlich wird, wenn man sich das betreffende Gel als Membran in der wässerigen Lösung irgendeines Stoffes denkt. Entweder wird dem Kolloid das Bindungswasser entzogen, die Membran entquillt — die Durchlässigkeit der Membran steigt, oder aber die Gelpartikeln umgeben sich mit einer Adsorptionsschicht von Narkotikum, wodurch sie zwar oberflächlich lyophob werden, ihr Bindungswasser jedoch nicht abgeben — die Durchlässigkeit der Membran sinkt. Loewe fand nun (allerdings mit Hilfe einer nicht ganz einwandfreien Methodik), dass zahlreiche Narkotika an meistenteils lipoiden Gelmembranen, aber auch an Gelatinegallerte eine Permeabilitätssenkung hervorrufen, dass es sich also bei der Kolloidfällung durch die Narkotika um einen Vorgang der zweiten Art handelt[4]). Für Muskel- und Nervenzellen ist dies durch die bereits

1) Nathansohn, Pringsheim's Jahrb. Bd. 39 S. 642 f. 1904, siehe auch Lepeschkin, l. c. und Schryver, Proc. Roy. Soc. B. vol. 87 p. 373 f. 1914, der annimmt, dass noch ein dritter Stoff vorhanden sei, der die Semipermeabilität der Zellwand garantierte, und in den als in eine Art Matrix die übrigen Zellwandbestandteile eingefügt seien.

2) Moore und Roaf, Proc. Roy. Soc. B. vol. 73 p. 382. 1903; vol. 77 p. 86. 1906. — Battelli und Stern, l. c. Ferner Warburg und Wiesel, l. c.

3) Siehe dazu Loewe, Biochem. Zeitschr. Bd. 57 S. 161. 1913.

4) Daraus würde hervorgehen, dass die Annahme einer reinen Eiweiss-Zellmembran kaum haltbar ist: nimmt man eine Ausflockung der ersten Art an, so ist nur die Permeabilitätserhöhung, im anderen Fall nur die Permeabilitätssenkung verständlich.

erwähnten Versuche Höber's [1]) sehr wahrscheinlich gemacht. Demnach werden auch in unserem Falle die Narkotika verdichtend auf die kolloiden Zellwandbestandteile einwirken, dadurch die Permeabilität der Zellen verringern und so die durch die Saccharose herbeigeführte „normale" Elektrolyteffusion hemmen.

Die Lipoide hingegen zeigen neben dieser allen hydrophilen Kolloiden gemeinsamen Reaktion noch ein besonderes Verhalten gegenüber den Narkotizis. Modellversuche über diesen Gegenstand sind von Goldschmidt und Přibram (l. c.) leider nur mit basischen Narkotizis an Lecithinsuspensionen ausgeführt worden; doch man kann wohl die Versuchsergebnisse ohne weiteres auf die entsprechende physiko-chemische Wirkung der indifferenten Narkotika übertragen, da zwischen diesen beiden Klassen von Arzneistoffen ein Unterschied nur insofern besteht, als die basischen Narkotika neben der spezifisch narkotischen noch eine chemische Wirkung äussern [2]). Goldschmidt und Přibram fanden, dass die Lecithinsuspensionen durch Alkaloide zunächst getrübt resp. ausgeflockt werden, sich nach einiger Zeit aber wieder auflösen; als Erklärung wird angegeben, dass offenbar eine Anreicherung der Alkaloide an der Oberfläche der Flocken sekundär zu einer Auflösung führe. Wir werden also auch an den lipoiden Zellbestandteilen durch Adsorption zunächst eine Verdichtung, d. h. Permeabilitätssenkung, erhalten [3]); doch wird infolge der starken Oberflächenentfaltung der organisierten Substanz die sekundäre Auflösung viel rascher und schon bei kleineren Konzentrationen erfolgen als bei den Modellversuchen [4]). Wir können uns vielleicht vorstellen, dass sich die Lipoidbrocken der Zellwand wie ein Schwamm von der Oberfläche aus mit adsorbierten Narkotikummolekeln vollsaugen, um sich dann schliesslich, wenn eine genügend hohe Konzentration erreicht ist, ihrerseits in dem

1) Höber, Vierteljahrsschr. d. Naturforsch. Gesellsch. Zürich Bd. 52. 1907; Pflüger's Arch. Bd. 120 S. 492. 1907; Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 10 S. 173. 1910.

2) Siehe dazu Overton, l. c. — Gros, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 62 S. 380. 1910; Bd. 63 S. 80. 1910.

3) Siehe auch Loewe, l. c. Somit liesse sich, wenigstens von diesem Standpunkte aus, die Annahme, dass die Zellwand bloss aus Lipoiden bestände, immerhin noch aufrecht erhalten, wenn dem nicht schwere Bedenken physiologischer Art entgegenständen (siehe Höber, Physik. Chemie der Zelle S. 414. 1914).

4) Siehe Dorner, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 81 S. 99. 1912. — Höber, l. c. S. 468.

Narkotikum zu lösen und vielleicht sogar in die Aussenflüssigkeit zu diffundieren; damit ist aber eine Erhöhung der Zellpermeabilität, eine Beschleunigung der Elektrolyteffusion, gegeben. Der Permeabilitätzustand der Gesamtzelle stellt sich also dar als Resultante zweier in gewisser Hinsicht entgegengesetzt gerichteter Komponenten; die elektrische Leitfähigkeit unseres Blutkörperchenbreies wird so lange unternormal sein, wie durch die (sekundäre) Lipoidauflösung weniger Elektrolyten zum Durchtritt verholfen wird, als durch die Kolloidflockung daran gehindert werden; im entgegengesetzten Falle ist die Leitfähigkeit erhöht.

Nun ist aber noch zu beachten, dass die beiden Reaktionen Narkotikum + Proteid und Narkotikum + Lipoid in ganz verschiedenem Maasse von der Temperatur, der Konzentration des Narkotikums und der Dauer des Kontaktes abhängig sind [1]).

Erstere erreicht als reiner Adsorptionsvorgang sehr schnell ihr Gleichgewicht, so dass die Zeit keine erhebliche Rolle dabei spielt; aus der Adsorptionsisothermen geht hervor, dass aus grösseren Konzentrationen des Adsorbenden relativ viel weniger adsorbiert wird als aus geringen; ausserdem kann man sich vorstellen, dass die bereits verfestigten Kolloidteilchen die weiter zentralwärts gelegenen Partieen vor weiteren Angriffen des Narkotikums schützen; der Temperaturkoeffizient der Adsorption an der Phasengrenze fest-flüssig ist meist klein (und negativ) [2]): die einmal ausgeflockte Menge des Proteids wird sich also (bei nicht zu kleinen Narkotikumkonzentrationen) mit der Dauer des Kontaktes, der Konzentration und der Temperatur nur wenig ändern. Nur für die Fällung der Serumeiweisse durch Chloroform geben Moore und Roaf [3]) einen stark positiven Temperaturkoeffizienten an; und in Übereinstimmung damit zeigen unsere in Fig. 25 und 26 (S. 25 u. 26) reproduzierten Versuche, dass sowohl die absolute als die prozentische Leitfähigkeitserhöhung durch 0,4 % $CHCl_3$ stark abnimmt, wenn man die Blutkörperchen von 18 ° auf 30 ° C. erwärmt.

Ganz anders hängt die Reaktion Lipoid + Narkotikum von den drei angeführten Faktoren ab. Da sich das zunächst adsorbierte

1) Auf den Einfluss dieses letzten Faktors machen Battelli und Stern, l. c. S. 288, ebenfalls aufmerksam; ebenso Vernon, Biochem. Zeitschr. Bd. 60 S. 202. 1914.

2) Siehe Freundlich, l. c. S. 171.

3) Moore und Roaf, l. c.

Narkotikum als lipoidlösliche Substanz ins Innere der Lipoidpartikel begibt, wird an dem Adsorbenten dauernd eine reine, adsorptionskräftige Oberfläche wieder hergestellt, und die Adsorption wird sich so lange fortsetzen, bis sich ein Gleichgewicht entsprechend dem Teilungskoeffizienten Lipoid : Wasser eingestellt hat; ehe dieses Gleichgewicht erreicht ist, werden, wie auch aus Goldschmidt's und Přibram's Versuchen hervorgeht, um so mehr Lipoide aufgelöst, je länger der Kontakt zwischen Adsorbens und Adsorbenden besteht. Dass eine Erhöhung der Konzentration in demselben Sinne wirkt, ist wohl selbstverständlich, und wird durch diese Versuche ebenfalls bestätigt. Über den Einfluss der Temperatur fehlen leider die physiko-chemischen Daten fast völlig: ausser H. H. Meyer's Untersuchungen [1]) über die Abhängigkeit der Teilungskoeffizienten von sechs Narkotizis von der Temperatur ist hierüber nichts bekannt. Vielleicht kann man annehmen, dass der Teilungskoeffizient für Heptyl- und Amylalkohol ebenso wie der des von Meyer untersuchten Äthylalkohols, und der des Acetophenons (Methylphenylketon) ebenso wie der des Dimethylketons mit der Temperatur steigt; aber selbst wenn das Narkotikum, entsprechend der Adsorptionsisopneumen [2]), einen erheblich negativen Temperaturkoeffizienten für seine Verteilung besitzt, so ist dafür die sekundäre Lipoidauflösung als reiner Lösungsvorgang sicherlich in positivem Sinne von der Temperatur abhängig, wie ebenfalls Goldschmidt's und Pribram's Versuche lehren. Somit gelangen wir zu dem Ergebnis, dass die eine Vergrösserung der Permeabilität hervorrufende Lipoidverflüssigung erst spät ins Gleichgewicht eintritt und in positivem Sinne von der Temperatur [3]), der Konzentration des Narkotikums und der Dauer des Kontaktes abhängig ist. Damit steht in Übereinstimmung, dass es sich in unseren Versuchen in den Fällen, wo ein Gleichgewicht eingetreten ist, meistens um eine Permeabilitätserniedrigung handelt, während bei einer Permeabilitätserhöhung die Kurven für das normale und das narkotisierte Blut mit der Zeit mehr und mehr divergieren (siehe die Fig. 1—16).

Fassen wir jedoch nur den Gleichgewichtszustand ins Auge, ohne zu beachten, nach wie langer Zeit dieser erreicht ist! So wird jedes

1) H. H. Meyer, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 46 S. 338. 1901.

2) Siehe Freundlich, l. c. S. 102.

3) Siehe Fig. 24 (S. 25), die nur einen von vielen hierher gehörigen Versuchen wiedergibt.

Narkotikum bei einer bestimmten Temperatur (H. H. Meyer) und einer bestimmten Konzentration eine gewisse Änderung in der Resistenz gegen Permeabilitätserhöhungen bewirken, und zwar entweder dauernd eine Hemmung der Effusion oder dauernd eine Beschleunigung (wenn wir von dem Grenzfall absehen, dass gerade wieder der normale Permeabilitätszustand erreicht wird). Welche von diesen beiden Möglichkeiten entspricht nun der eigentlichen Narkose? Nach den wohl ziemlich allgemein akzeptierten Anschauungen über den Zusammenhang zwischen Permeabilität und Funktionszustand lebender tierischer Zellen entspricht die Erregung einer Auflockerung der Plasmahautkolloide, also einer vorübergehenden Permeabilitätserhöhung an der gereizten Stelle [1]) (ohne etwas über die Art der Kolloide zu offenbaren), die Narkose der Hemmung dieses Vorgangs [2]). Die „Auflockerung" wird in unserem Falle irgendwie indirekt durch die Saccharose bewirkt, ihre Hemmung durch die Narkotika in genügend kleiner Konzentration; der Haupteffekt der Narkose scheint somit darin zu bestehen, „die erregbaren Elemente der für sie charakteristischen Fähigkeit zu berauben, auf einen Wechsel der äusseren Bedingungen durch schnelle und reversible Permeabilitätsänderungen" (d. h. -steigerungen) „zu reagieren" [3]).

Dafür lassen sich noch weitere experimentelle Befunde anführen. Es wurde bereits früher (S. 9) darauf hingewiesen, dass völlig intakte Blutkörperchen den Strom nicht leiten, so dass wir künstlich eine Permeabilitätserhöhung setzen mussten, um eine hemmende Wirkung der Narkotika überhaupt feststellen zu können. In dieser Hinsicht entsprechen unsere Versuche völlig denen von Höber (l. c.), der an Muskeln durch Alkalisalze künstlich eine Permeabilitätserhöhung bewirkte und dann untersuchte, inwieweit diese Erhöhung durch Narkotika quantitativ beeinflusst wird; er fand, dass sie geradeso wie bei den Blutkörperchen durch kleine Narkotikumkonzentrationen gehemmt werden kann. Taucht man aber einen völlig intakten, ruhenden Muskel nur in eine Narkotikumlösung (Narkotikum in Ringer), so ist an ihm ebensowenig

---

1) Siehe dazu Alfred Schwartz, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27 S. 734. 1913. — Gildemeister, Münchener med. Wochenschr. 1913 S. 2389.

2) Höber, Pflüger's Arch. Bd. 120 S. 492. 1907.

3) Lillie, Amer. Journ. of Physiol. vol. 29 p. 392. 1912. Ganz ähnlich: Science vol. 37 p. 764. 1913.

eine Verminderung der den Zustand der Ruhe charakterisierenden, minimalen Ionenpermeabilität festzustellen, wie in dem entsprechenden Falle bei den Blutkörperchen zu erwarten ist: dies ist nichts als der Ausdruck der selbstverständlichen Tatsache, dass sich dort, wo keine Erregung resp. keine lokale Erhöhung der Ionenpermeabilität stattfindet, auch keine Narkose dokumentieren kann; geben wir der Zelle keine Möglichkeit, auf irgendeinen Reiz zu antworten, so haben wir auch keinerlei Aussicht, die Wirkung einer Narkose zu beobachten. Nur dann, wenn das Narkotikum mit der intakten ruhenden Zelle in einer Konzentration in Kontakt gebracht wird, welche die zur Narkose hinlängliche Konzentration erheblich übersteigt, nur dann wird, entsprechend unseren Erfahrungen an den Blutkörperchen, doch eine Permeabilitätserhöhung zu erwarten sein, die sich beim Muskel im Auftreten einer E.M.K. dokumentieren muss, welche im Muskel von der affizierten zu intakter Muskelpartie gerichtet ist. Auch dies ist von Höber (l. c.) bereits gezeigt worden.

Um die Analogie unserer Versuche mit den bereits bekannten Narkosestudien zu vervollständigen, wandten wir uns zum Schluss der Frage zu, inwieweit die von uns beobachteten Wirkungen der Narkotika reversibel sind. Alle bisher untersuchten Wirkungen der Narkotika, die auf der Hemmung irgendeines physiologischen Vorganges beruhen [siehe die z. T. schon mehrfach erwähnten Arbeiten von Osterhout, Lillie, Warburg und Wiesel, Battelli und Steru, Meyerhof, Nothmann-Zuckerkandl[1]), Warburg, Loeb und Wasteneys[2])] haben sich als reversibel herausgestellt, wie ja überhaupt die Reversibilität ein Kriterium der Narkose bildet. Es ist aber zu beachten, dass alle diese Versuche nur zu dem Schluss führen konnten, dass am Aufbau des Zellplasmas die Kolloide einen hervorragenden Anteil haben, nicht aber dazu, besonderes über die Art dieser Kolloide auszusagen. Das liegt daran, dass diese Hemmungen, gerade wie bei uns die Hemmung der Permeabilitätserhöhungen, alle als Adsorptionsvorgang zu deuten und als solche von der Natur des Adsorbens weitgehend unabhängig sind.

---

1) H. Nothmann-Zuckerkandl, Biochem. Zeitschr. Bd. 45 S. 412. 1912.
2) Loeb und Wasteneys, Journ. of biol. chem. vol. 14 p. 517. 1913.

Um eine Reversibilität der Vorgänge an roten Blutkörperchen festzustellen, ist unser Verfahren infolge des eng begrenzten Flüssigkeitsquantums nicht sehr geeignet; denn da sich die Narkotika in den Zellen stark anreichern, wird selbst durch dreimaliges Auswaschen mit Saccharoselösung das Narkotikum bei weitem nicht so radikal entfernt, wie wenn man etwa narkotisierte Kaulquappen in praktisch unendlich grosse Mengen reinen Wassers bringt. Andererseits darf man die Blutkörperchen nicht zu lange mit Saccharose waschen, da sonst Agglutination eintritt. Dazu kommt, dass z. B. der Phenylharnstoff ebenso langsam aus den Zellen heraus- wie in sie hineingeht, so dass — um einen beliebigen Fall herauszugreifen — Blutkörperchen, die zweimal mit einer 0,2 %igen Lösung Phenylharnstoff zentrifugiert waren, eine sehr deutliche relative Permeabilitätssenkung zeigten, dagegen Blutkörperchen, die dann dreimal mit Saccharose ausgewaschen waren, eine Erhöhung gegenüber einer ebenso lange ohne Narkotikum zentrifugierten Probe aufwiesen: während des „Waschens" hatte eben der Phenylharnstoff innerhalb der Zellen weiter fortgewirkt und infolge seiner relativ hohen Konzentration nach 5 Stunden eine Permeabilitätserhöhung hervorgerufen. Beim Chloroform, das sich relativ schnell über Zellen und Lösungsmittel verteilt, gelang es uns — allerdings nur einmal — eine nahezu vollständige Reversibilität einer relativen Permeabilitätssenkung zu erzielen; das Resultat ist als Fig. 27 (S. 27) wiedergegeben: Kurve I ist die Leitfähigkeit einer fünfmal mit Saccharose gewaschenen Blutkörperchenprobe, Kurve II die einer dreimal mit Saccharose und dann zweimal mit Saccharose + 0,1 % $CHCl_3$, Kurve III die einer erst zweimal ebenso mit Chloroform und dann dreimal mit Saccharose gewaschenen Probe.

Betrachtet man die bisher von Führer und Neubauer, Czapek, Osterhout, Battelli und Stern angestellten Versuche über die Erhöhung der Zellpermeabilität durch Narkotika, die überall als irreversibel gefunden wurde, so kann man leicht dazu gelangen, die reversiblen Hemmungen den irreversiblen Permeabilitätserhöhungen gegenüberzustellen. Dieser Gegensatz ist jedoch nicht unbedingt gültig; vielmehr führen einige Überlegungen und Beobachtungen dazu, eine — wenngleich beschränkte — Reversibilität auch für Permeabilitätserhöhungen anzunehmen. Wäre nämlich jede solche Erhöhung eine irreversible Schädigung, so könnte eine Zelle niemals aus dem Zustand des Erregtseins in den der Ruhe zurück-

kehren; jede Erregung wäre ihr Tod [1]). Vielmehr müssen wir annehmen, dass die Zelle innerhalb eines bestimmten Intensitätsintervalles Erhöhungen der Permeabilität zu reparieren vermag, ja dass diese Fähigkeit, teleologisch ausgedrückt, einem Lebensinteresse der Zelle entspricht, dass die Erhöhung der Ionenpermeabilität, wie man sie z. B. durch gewisse Alkalisalze hervorrufen kann, prinzipiell gleichbedeutend ist mit der, die jeden Erregungsvorgang begleitet (Höber), mit anderen Worten: dass die abnorme Permeabilitätserhöhung, die eine irreversible Schädigung des Zellebens darstellt, nichts dem Zelleben prinzipiell Fremdes bedeutet, sondern wie alles Pathologische die Übertreibung eines Vorganges, dem sich das Zellleben innerhalb gewisser Grenzen angepasst hat [2]). — Wir fanden an Blutkörperchen besonders häufig für Äthylurethan, aber auch bei Chloroform, eine überraschend vollständige Reversion der Permeabilitätserhöhung, wofür in Fig. 28 a und b (S. 28) ein Beispiel mit 1 %igem Äthylurethan gegeben sei; die Kurven I und II sind wie gewöhnlich gewonnen; Kurve III entspricht einer Blutprobe, die viermal mit Saccharose, Kurve IV einer, die zweimal mit Saccharose + 1 % Äthylurethan und dann zweimal mit Saccharose zentrifugiert wurde. Die Reversibilität einer nicht allzu grossen Permeabilitätserhöhung am Froschmuskel geht aus der Fig. 29 (S. 29) hervor. Die Reversibilität ist demnach ein unbedingtes, aber kein hinreichendes Kriterium der Narkose.

Zusammenfassung.

1. Die indifferenten Narkotika bewirken an roten Blutkörperchen in genügend kleinen Konzentrationen eine Hemmung der durch andere Substanzen hervorgerufenen künstlichen Permeabilitätssteigerung, wirken also hämolysehemmend.

2. In höheren Konzentrationen wirken die indifferenten Narkotika selbst hämolysierend.

3. Die Bedeutung der Oberflächenspannung und inneren Reibung der Narkotika für die Narkose wird beobachtet.

4. Die Wirkungen kleiner Mengen von Narkotizis auf die Permeabilität erweisen sich als reversibel.

---

1) Siehe dazu das S. 40 angeführte Zitat nach Lillie.

2) Ebenso lohnend wie etwa die Untersuchungen von Czapek und Fühner und Neubauer wäre daher wohl die Ermittlung der Grenze, oberhalb derer die Rückkehr auf den normalen Permeabilitätsstand nicht mehr möglich ist.

5. Es wird der Versuch gemacht, die gefundenen Resultate mit den hierher gehörigen Modellstudien und den üblichen Anschauungen vom Aufbau der Zelle zu vereinbaren.

6. Die an roten Blutkörperchen gefundenen Resultate werden, gestützt auf Versuche an Muskelzellen, verallgemeinert und auf den Zusammenhang zwischen Narkose, Erregung und Ionenpermeabilität lebender Zellen überhaupt übertragen.

Zum Schlusse möchte ich den Herren Prof. Bethe und Prof. Höber auch an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank aussprechen; ersterer gewährte mir eine lange und freundliche Aufnahme in seinem Institut, letzterer unterstützte mich dauernd sowohl beim experimentellen wie beim schriftlichen Teil dieser Arbeit.

(Aus dem Institut für physikalisch-chemische Biologie der Universität Bern.)

Beiträge zur Kenntnis pflanzlicher Oxydationsfermente.

Von

Otto H. K. Begemann,
Schweinfurt am Main (Bayern).

(Mit 28 Textfiguren.)

I. Einleitung.

Wohl kein Gebiet aus dem grossen Reiche der beschreibenden und exakten Naturwissenschaften hat in verhältnismässig so kurzer Zeit einen solch gewaltigen Aufschwung erlebt als gerade die Lehre von den Fermenten. In wenigen Jahrzehnten ist aus nur kleinen Anfängen geradezu eine neue Wissenschaft entstanden. — Schon im grauen Altertum waren Vorgänge, die auf Wirkung von Fermenten beruhen, nicht unbekannt, so z. B. die Erscheinungen beim Gären des Weines oder häufiger noch beim Bereiten des Brotes. Schon solange die Menschheit die Herstellung alkoholischer Getränke kennt, hatte sie sich, zwar unbewusst, der tätigen Mithilfe gewisser Fermente bedient.

Zwei Ursachen nun waren es, die den riesigen Aufschwung der Lehre von den Fermenten herbeiführten, einmal die näheren Untersuchungen gerade der Gärungserscheinungen. Forscher wie: Senter, Liebermann, Schado, Chodat, Batelli und Lina Stern, Buchner und seine Schüler müssten hier erwähnt werden. Sodann bedingte das Studium mit den eigenartigen Katalysatoren und den kolloidalen Körpern zugleich auch einen bedeutenden Fortschritt der Kenntnis der Fermente. Denn zwischen Katalysatoren anorganischer Natur und den Fermenten bestehen weitgehende Analogien bezüglich ihrer Wirkung, eine Tatsache, auf die schon Schönbein mit besonderem Nachdruck hinwies.

Was die Verbreitung der Fermente anbetrifft, so weiss man, dass sie überall tätig sind und dass ihre Zahl fast Legion ist. Die innersten Lebensvorgänge von Pflanze und Tier sind mit

ihrer Wirksamkeit aufs engste verknüpft. Umsetzungen, die ausserhalb des Organismus nur bei erhöhter Temperatur und durch eingreifendste Agentien vermittelt vor sich gehen, vollziehen sich glatt bei Körpertemperatur in Gegenwart dieser wunderbaren Hilfsmittel der Natur. Ich glaube, man kann wohl den Satz aufstellen: „Ohne Ferment — Stillstand aller Funktionen, ohne Ferment — Tod!“ Die fundamentale Bedeutung der Fermente für den Lebensprozess hatte schon Berzelius 1836 erkannt, als er sagte: „Wir bekommen begründeten Anlass zu vermuten, dass in den lebenden Pflanzen und Tieren Tausende von katalytischen Prozessen zwischen den Geweben und den Flüssigkeiten vor sich gehen und die Menge ungleichartiger, chemischer Zusammensetzungen hervorbringen, von deren Bildung aus dem gemeinschaftlichen rohen Material, dem Pflanzensaft oder dem Blut, wir nie eine annehmbare Ursache einsehen konnten, die wir künftig vielleicht in der katalytischen Kraft des organischen Gewebes, woraus die Organe des lebenden Körpers bestehen, entdecken werden.“ Am bestimmtesten hat in neuester Zeit wohl Ostwald die Fermentbedeutungen ausgesprochen. Er sagt in einem Vortrag: „Wir werden also in den Enzymen Katalysatoren sehen, welche im Organismus während des Lebens der Zelle entstehen und durch deren Wirkung das Lebewesen den grössten Teil seiner chemischen Aufgaben erledigt. Nicht nur Verdauung und Assimilation wird von Anfang bis zu Ende durch Enzyme geregelt, auch die fundamentale Lebenstätigkeit der meisten Organismen, die Beschaffung der erforderlichen chemischen Energie durch Verbrennung auf Kosten des Luftsauerstoffes, erfolgt unter entschiedener Mitwirkung von Enzymen und wäre ohne diese unmöglich.“ — E. Buchner's „Zymase“ und Bredig's „Anorganische Fermente“ bilden zwei Marksteine in der Fermentlehre, indem Buchner zeigte, dass sich die fermentative Wirkung selbst bei einem sogenannten Endoenzym, das mit seinem lebendigen Träger auf das innigste verknüpft ist, von diesem letzteren loslösen lässt, und indem Bredig die Analogie zwischen den kolloidalen, Wasserstoffperoxyd zersetzenden Edelmetallen einerseits und den dieselbe Wirkung besitzenden, tierischen und pflanzlichen fermentativen, Wasserstoffperoxyd zersetzenden Katalasen andererseits, die schon Thénard, Berzelius und Schönbein aufgefallen waren, auf das schlagendste dartat.

Trotz eifrigsten Forschens und unendlicher Mühe ist es aber

bis heute noch nicht gelungen, das geheimnisvolle Wirken dieser Körper, deren chemische Natur noch recht problematisch ist, aufzuklären. Im günstigsten Falle, wie bei dem Eiweiss hydrolysierenden Pepsin, kennt man die Gesetze, denen seine Wirkung innerhalb bestimmter Schranken unterliegt. Man weiss ferner, dass die Fermente noch in minimalsten Spuren ihre spezifische Wirkung auszuüben vermögen, und dass sie durch diese Wirkung im allgemeinen nicht selbst verbraucht werden, eine Tatsache, die Ostwald zur strikten Formulierung des Fermentbegriffes und zu dessen Unterordnung unter den Katalysebegriff benutzte. Ferner ist man bis jetzt bei den meisten hydrolysierenden Enzymen, Proteasen, Carbohydrasen, Lipasen, über den Prozess im klaren, der durch das betreffende Ferment beschleunigt wird. Bei der Zymase, die besonders Buchner studierte, kennt man die Endprodukte, Alkohol und Kohlensäure, mit Sicherheit, Zwischenprodukte der Reaktion mit einiger Wahrscheinlichkeit, und eine künstliche Nachahmung des natürlichen Gärungsprozesses ist Schade mittels anorganischer Katalysatoren gelungen. Den dunkelsten Teil der Fermentenwelt bilden aber jene Enzyme, die oxydierend wirken, die sogenannten Oxydasen. Noch sehr viel mühsame Kleinarbeit ist zu erledigen, um über Wesen und Wirkung der Oxydationsfermente ein klares Bild zu erhalten. Hierzu einige Beiträge zu geben, war das Ziel der vorliegenden Untersuchungen. Der Arbeit waren folgende Aufgaben gestellt:

1. Qualitative und quantitative Ermittlung der Oxydationsfermente.
2. Verfolgung des qualitativen und quantitativen Vorkommens der wichtigsten Oxydationsfermente im Pflanzenreich.
3. Feststellung des „Sitzes“ der Oxydationsfermente in einzelnen Teilen des pflanzlichen Organismus.
4. Feststellung der Abhängigkeit der Fermentmenge von äusseren Einflüssen:
   a) Temperatur,
   b) Licht,
   c) Alter.
5. Diskussion der Frage, ob Katalase, Peroxydase und Oxydase drei getrennte Fermente sind oder ob die entsprechenden Wirkungen nur drei verschiedenartige Äusserungen eines und desselben Fermentes unter verschiedenen Bedingungen sind.

Es waren dies die von Anfang an gegebenen Kardinalfragen; es war natürlich, dass im Verlaufe der Arbeit mehrfach Nebenfragen auftauchten, deren Beantwortung, soweit angängig, ebenfalls versucht wurde.

II. Allgemeiner Teil.

Kapitel 1. Historisches.

Wie in der Einleitung angegeben, handelt es sich in der vorliegenden Arbeit um Oxydationsfermente, die nur einen geringen Bruchteil der riesigen Menge der bekannten Fermente bilden. Die Oxydationsfermente selber werden wieder in mehrere grosse Gruppen geteilt; nach Oppenheimer werden sie gesondert in folgende „vorläufige" Abteilungen: 1. Alkoholasen, 2. Aldehydasen, 3. Purinoxydasen, 4. Phenolasen, 5. Tyrosinasen, 6. Peroxydasen. Oppenheimer sagt zu dieser Einteilung: „Es braucht nicht erwähnt zu werden, dass diese Einteilung einen durchaus provisorischen Charakter hat, denn nach dem heutigen Stande der Kenntnis der Oxydationsfermente ist es ebensowohl fraglich, ob alle diese genannten Gruppen eine wirkliche Existenzberechtigung haben, wie es ausserdem noch eine ganze Reihe von sogenannten Oxydasenreaktionen gibt, die in diesem Schema kaum unterzubringen sind, da man noch nicht sicher weiss, was denn eigentlich oxydiert wird." Man kann daraus ersehen, dass gerade die Oxydationsfermente der Erforschung am längsten widerstanden haben, dass gerade sie das dunkelste Afrika in der Fermentenwelt bilden[1]).

Oppenheimer's erste grosse Gruppe der Oxydationsfermente bilden die Alkoholasen, jene Fermente, die Erscheinungen bedingen, die auch unter dem Namen „Oxydative Gärungen" zusammengefasst werden. Bei den hierher gehörenden Vorgängen sind in der Regel Mikroorganismen mit im Spiel, so besonders Bakterien und Protascineen, und als Substrat dienen Flüssigkeiten, die Kohlehydrate oder auch deren Spaltprodukte enthalten. Die bekannteste und auch praktisch wichtigste oxydative Gärung ist die Essigsäuregärung, eine seit sehr langer Zeit beobachtete Erscheinung. Näher erforscht wurde die Essigsäurebildung von Liebig, Pasteur und in neuerer Zeit durch Buchner und seine Schüler (Meisenheimer und Gaunt). Buchner gelang der Nachweis, dass die Essigsäure-

1) Zur allgemeinen Orientierung ist Oppenheimer's Einteilung sicherlich gut geeignet.

bildung wirklich auf Enzymwirkung beruht und nicht nach Pasteur's vitalistischer Auffassung eine Folge des Stoffwechsels der Essigsäurebildner ist, dadurch, dass er das zur Bildung der Essigsäure aus Alkohol wirksame Prinzip aus den Mikroorganismen zu isolieren vermochte. Andere hierher gehörende Erscheinungen sind z. B. die Bildung von Oxalsäure und Zitronensäure aus gewissen Zuckerarten; ersteres wurde von Zopf, Emmerling und Wehmer, letzteres von Wehmer, Buchner, Wüstenfeld sowie von Herzog näher untersucht.

Als zweite grössere Gruppe unterscheidet Oppenheimer die Aldehydasen. Der Hauptvertreter dieser Fermente ist die Aldehydase selbst, die imstande ist, Salizylaldehyd und verwandte Stoffe zu oxydieren. In pflanzlichen Organen konnten bis jetzt keine Aldehydasen nachgewiesen werden. Die nächste Gruppe, die Purinoxydasen, umfasst Fermente, die am Stoffwechsel beteiligt sind und vornehmlich die Zersetzung der Nukleine besorgen. Hierher gehören die Nukleinsäure spaltende Nuklease, die Urikase, wichtig für den Abbau der Harnsäure, die Xanthoxydase und andere mehr. Zu den Phenolasen rechnet Oppenheimer solche Oxydasen, die „aromatische Amine und Phenole unter Farbstoffbildung" zu oxydieren vermögen. So ist die Bläuung der Guajakharztinktur bzw. die diese Färbung bedingende Oxydation der Guajakonsäure charakteristisch für die ganze Gruppe. Am genauesten bekannt ist die Laccase, ein in vielen Phanerogamen und Pilzen vorkommendes Ferment. Aufgefunden und zuerst beschrieben wurde die Laccase von dem japanischen Forscher Yoshida. Nach ihm gelang es Bertrand, aus dem Lackbaum Rhus vernicifera eine Laccase zu isolieren. Bemerkenswert ist es, dass Gessard eine Antilaccase im Darm von mit Laccase behandelten Kaninchen nachweisen konnte. Im Pflanzenreich scheinen die Phenolasen vornehmlich im Pilzorganismus heimisch zu sein; ihre physiologische Bedeutung ist noch unklar. Ein ebenfalls bei Pilzen häufiges Ferment ist die Tyrosinase, nach der Oppenheimer seine nächste Gruppe benannt hat. Die Tyrosinase hat ihren Namen nach ihrer Fähigkeit, Tyrosin, die p-Oxyphenylaminopropionsäure, zu oxydieren, erhalten; sie ist demnach ein echtes Oxydationsferment. Tyrosin ist ein durch Säure-, Alkali- oder Trypsinhydrolyse gewonnenes Spaltprodukt des Eiweisses.

Oppenheimer's sechste Gruppe bilden die Peroxydasen, denen er als Anhang noch die „reduzierenden Enzyme" beigibt. In

einem eigenen Kapitel behandelt Oppenheimer die Katalase, jenes Ferment, das die Eigenschaft besitzt, Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff zu spalten. Die Peroxydase und die Katalase bilden den Hauptgegenstand vorliegender Arbeit, es sei deshalb etwas näher auf die Geschichte dieser Fermente eingegangen. Obschon Oppenheimer die Katalase vollständig abtrennt und eigens behandelt, sprechen doch Gründe dafür, Peroxydase und Katalase gemeinsam zu behandeln, ich will daher auch kurz beider Geschichte beleuchten.

Der erste Forscher, der hier zu nennen wäre, ist Thénard, er beobachtete, dass Wasserstoffsuperoxyd durch dem Organismus eigentümliche Stoffe in Wasser und Sauerstoff zerlegt wird. Bereits 1818 entdeckte er diese Eigenschaft am Blutfibrin. Thénard wusste ferner, dass durch Oxydationsfermente gewisse Farbstoffe oxydiert werden können, so besonders das Guajakblau.

Berzelius erkannte die weitgehende Analogie der Fermentwirkung mit derjenigen gewisser anorganischer Körper und reihte beider Wirkungen dem von ihm geschaffenen Katalysatorenbegriff ein. Er beobachtete, dass die von Kirchhoff gefundene Umwandlung von Stärke in Dextrin und Zucker mittels verdünnter Säuren in der gleichen Weise vor sich geht wie in Gegenwart des Fermentes Diastase. Er fand, dass Thénard's Beobachtungen am Blutfibrin genau den Wasserstoffsuperoxydzersetzungen entsprechen, die das Metall Platin (dessen katalytische Wirkungen die beiden Davys, Döbereiner und Thénard zuerst erforscht hatten) zu bewirken vermag, dass also anorganische „Katalysatoren" wie Fermente wirken. Als Klassiker, insbesondere in diesem schwierigsten Fermentgebiet, ist dann vor allem Schönbein zu nennen, dessen weitschauender, genialer Blick die engen Beziehungen zwischen Ferment und Katalysator in all den sich daraus ergebenden Konsequenzen überschaute. So sprach er sich 1863 folgendermaassen aus: „Es scheint mir eine höchst bemerkenswerte Tatsache zu sein, dass all die genannten, fermentartig oder katalytisch wirkenden Substanzen auch die Fähigkeit besitzen, nach Art des Platins, das Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen, ein Zusammengehen verschiedener Wirksamkeiten, welches der Vermutung Raum geben muss, dass sie auf gleicher Ursache beruhen." Zwar war Schönbein der Meinung, dass „all die fermentartig oder katalytisch wirkenden Substanzen" auch wasserstoffsuperoxydzersetzend wären, und dass

alle Wasserstoffsuperoxydzerleger eo ipso durch diese Fähigkeit die Möglichkeit, Sauerstoff zu übertragen — also oxydierend zu wirken erlangen. Die heutige Forschung weiss, dass das nicht zutrifft; aber dennoch muss Schönbein das Verdienst bleiben, in weitgehendstem Maasse einen Analogiestandpunkt eingenommen zu haben, der Aussicht auf Klärung der Wirrnis der Oxydationsfermente bot. An zahllosen Auszügen aus tierischen und pflanzlichen Geweben zeigte Schönbein, dass aus den Zellverbänden ein Etwas ausgelaugt werden kann, das imstande ist, Wasserstoffsuperoxyd in Wasser und Sauerstoff zu spalten, und ausserdem die Fähigkeit besitzt, den abgespaltenen Sauerstoff zu übertragen, z. B. auf Guajaktinktur, die auf diese Weise gebläut wird, eine Reaktion, die nur dem aktiven Sauerstoff, nicht dem molekularen zukommt. Sowohl die „katalytische", Wasserstoffsuperoxyd zersetzende als auch die oxydierende Eigenschaft schrieb Schönbein ein und demselben Fermente zu, und bis in die heutige Zeit hat jene alte Schönbein'sche Idee immer wieder Wurzel geschlagen, trotz gewichtiger, tatsächlicher Gründe, die im Laufe der Zeit gegen sie ins Feld geführt worden sind. Auf Grund der Vorstellung, dass die Wasserstoffsuperoxydzerlegung in Beziehung stehe zu der Fähigkeit der Fermente, Sauerstoff zu übertragen, hat Spitzer noch in unseren Tagen geglaubt, ein gutes Mittel gefunden zu haben, um die Oxydationsfähigkeit lebender Gewebe direkt zu messen. Auch umgekehrt wurde zum Auffinden von Wasserstoffsuperoxyd die katalytische Wirkung der Fermente benutzt, und bis heute ist ein Verfahren im Gebrauch, bei dem die katalysierende Eigenschaft der Diastase zum Nachweis von Wasserstoffsuperoxyd verwendet wird. Im Jahre 1884 hatte Bergengrün in seiner Dissertation Schönbein's Ansicht verfochten, dass die katalytische, wasserstoffsuperoxydzerlegende Reaktion allen Enzymen eigentümlich sei. Heute lässt sich jedoch diese Meinung nicht mehr aufrechterhalten, seit es gelungen ist, die spezifische Fermentwirkung von der generellen, Wasserstoffsuperoxyd zerlegenden zu trennen. Jacobsen fand im Jahre 1891 drei Unterschiede zwischen katalytischer und spezifisch fermentativer Fähigkeit, die in dem Verhalten physikalischen und chemischen Einflüssen gegenüber zum Ausdruck kommen. So geht beim Erhitzen von Pankreasaufguss und Emulsin bei einer bestimmten Temperatur die katalytische Wirksamkeit verloren, während die spezifisch fermentative erhalten bleibt. Durch erneuten Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd kann

die „Katalyse“ erschöpft werden und ebenso auch durch ein Aussalzen mit Natriumsulfat; die spezifische Fermentwirkung bleibt in beiden Fällen erhalten. — Heute steht fest, dass nur wenigen Fermenten als solchen die Eigenschaft zukommt, Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen; als Allgemeinwirkung aller Enzyme wird diese Eigenschaft wissenschaftlich wohl nicht mehr in Betracht gezogen. Auch die Bläuung der Guajakharztinktur, „diese Oxydationswirkung“, suchte man in der Folge durch Isolierung verschiedener katalytisch und oxydativ wirkender Fraktionen (Senter, Wender, Raudnitz) von der katalytischen zu trennen, entgegen der alten Schönbein'schen Auffassung, wonach die Peroxydasewirkung als eine Folge der Katalasereaktion eines Fermentes angesehen wurde.

Ja, Oppenheimer sagt sogar: „An eine absolute Identifizierung der Guajakperoxydasen mit der Katalase denkt heute niemand mehr, wenn auch, wie wir später zeigen werden, noch von manchen Autoren an gewissen Zusammenhängen festgehalten wird.“ Nicht nur gewisse Zusammenhänge, sondern geradezu eine Identifizierung der die Guajakperoxydase und die Katalasewirkung vermittelnden Prinzipe scheint mir jedoch, entgegen Oppenheimer, meine eigene Beobachtung nahe zu legen, wie ich später zeigen werde.

Die Geschichte der speziellen Oxydationsfermente verfolgend, müsste ich noch sehr viele Autoren anführen; genannt sei nur noch Wender. Ihm gelang es 1902, in den Hefezellen acht verschiedene Enzyme mit verschiedenen Eigenschaften festzustellen. Senter fand, dass alle Enzyme bedeutend spezifischer wirken als anorganische Katalysatoren; es ist dies zwar ein Unterschied, jedoch nicht prinzipieller Art.

Die Oxydationsfermente einzuteilen, wurde verschiedentlich versucht; Grüss glaubte in dem verschiedenen Verhalten gegen Guajaktinktur und Alkohol ein Mittel zur Klassifikation gefunden zu haben; er unterscheidet drei Arten Fermente:

1. diejenigen, die mit Guajaktinktur allein eine Blaufärbung geben und durch Alkohol zerstört werden;
2. diejenigen, die eine Blaufärbung mit Guajaktinktur in Anwesenheit von Wasserstoffsuperoxyd geben und durch siedenden Alkohol zerstört werden;
3. diejenigen, die auch Blaufärbung mit Guajaktinktur und Wasserstoffsuperoxyd verursachen, sich aber beständig gegen siedenden Alkohol zeigen.

Das Verhalten zur Guajaktinktur dient auch heute noch als Unterscheidungsmittel. Die Trennung der Oxydasen nach Grüss, auf Grund ihres verschiedenen Verhaltens gegenüber Alkohol, erscheint jedoch zu diesem Zweck weniger geeignet. Erwähnt seien noch als Forscher der neuesten Zeit der grosse amerikanische Forscher Jaques Loeb und sein bedeutender Schüler Wolfgang Ostwald sowie Senter, dem es gelang, unter Wilh. Ostwald das katalysierende Prinzip des Blutes, die Hämase, zu isolieren, die beiden Liebermann, die ebenfalls Blutkatalasen isolierten, dann der Petersburger Forscher Palladin, der besonders die Peroxydasen untersucht, und Czapek in Prag, ferner Pfeffer in Leipzig, der wohl der erste war, der die Peroxydasen der Pflanzenwelt näher untersuchte, Chodat und Bach, Batelli und Lina Stern in Genf und deren Schüler, die sich im besonderen das Studium der Oxydationsfermente im engeren Sinne zur Aufgabe gemacht haben, und viele andere Forscher des wissenschaftlichen Europas sowie Amerikas und Japans.

Weniges sei hier noch beigefügt über die Geschichte der sogenannten reduzierenden Fermente. Hoppe-Seyler war es, der schon 1883 auf den Oxydasen im Organismus entgegenwirkende Fermente, die „Reduktasen“ aufmerksam machte. Palladin untersuchte Pflanzen auf Reduktasen und fand sie z. B. in den Hefezellen, und Aloy stellte das eigentümliche stete Zusammensein von Reduktasen und Oxydasen fest. Gerade diese Tatsache befestigte in der Folgezeit mehr und mehr die Ansicht, dass die Reduktasenwirkung keine rein fermentative sei, sondern auf Reduktionswirkungen leicht oxydierbarer Substanzen beruhe. Das stete Vorhandensein von Oxydasen sowohl als auch entgegenwirkenden Reduktasen erklärte sich nach Hoppe-Seyler's Theorie leicht und anschaulich, wenn man nach ihm annimmt, dass leicht oxydable Stoffe die Reduktion dadurch bewirken, dass sie Sauerstoffmoleküle in aktive Atome spalten und damit zu energischen Oxydationswirkungen zu befähigen vermögen. In der Tat wurde Hoppe-Seyler's Theorie der „gekoppelten Reaktion“ sehr gestützt durch die Untersuchungen Kastle's und Elvove's sowie Heffter's und Vogelsohn's, die an tierischen und pflanzlichen Reduktasen zeigten, dass dieselben nur als leicht oxydable Stoffe aufzufassen seien. Ein besonderes Interesse wird der Reduktase der Milch entgegengebracht. Man benutzt die Fähigkeit der Reduktase,

Methylenblau zu einer farblosen Leukoverbindung zu reduzieren, dazu, um rohe Milch von gekochter bzw. auf mindestens 80° C. erhitzter Milch zu unterscheiden. Als Hilfsmittel neben andern hat dieses einfache Verfahren für den Milchanalytiker heute eine sehr grosse praktische Bedeutung gewonnen. Für diesen wie für den Milchkonsumenten ist ferner der Zusammenhang zwischen Reduktase und Keimzahl von Wert, um sich über die Qualität der ihm gelieferten Ware einige Sicherheit zu verschaffen [1]).

Kapitel 2. Darstellung der Oxydationsfermente.

Immer wieder haben die verschiedenen Forscher versucht, das Wasserstoffperoxyd zersetzende und das oxydierende Prinzip der pflanzlichen und tierischen Gewebe zu isolieren und rein darzustellen. Zu diesem Zweck wurden die mannigfaltigsten Wege eingeschlagen; aber stets stellten sich den Forschern nicht unbedeutende Schwierigkeiten entgegen, und so kam es, dass es bis jetzt noch nicht gelungen ist, irgendein Ferment rein zu gewinnen. In jüngster Zeit ist man allerdings dem Ziele bedeutend näher gerückt. Anfangs begnügte man sich damit, die Fermente durch geeignete Flüssigkeiten (wie Wasser, Salzlösungen, später besonders Glyzerin) aus den Gewebezellen auszulaugen und ihre Wirkung am Extrakt zu studieren. Späterhin und in neuerer Zeit, nachdem man die kolloidale Natur der Fermente erkannt hatte, versuchte man sie durch Fällen mit

1) Pasteur wollte zweierlei Fermente unterschieden haben: die sogenannten „geformten Fermente", bei denen der Fermentprozess an das lebende Protoplasma, die Zelle, gebunden wäre, z. B. die Wirkung der Hefezellen auf Zucker, und ferner: „ungeformte Fermente", deren Wirkung ohne lebende Zelle zustande käme, z. B. das Ferment Pepsin im Magensaft; diese Fermente wollte er zum Unterschied von den anderen „Enzyme" nennen. Die Chemiker der Zeit sträubten sich sehr gegen diese Einteilung, und besonders Liebig, der schon den Vorgängern Pasteur's (le Gerard, Cagnard de la Tour, Turpin) entgegengetreten war, hat die Fermente nie anders als durch lebhafte Molekularbewegungen ausgezeichnete Agentien betrachten wollen. Heute ist Pasteur's Grenze zwischen beiden Fermentarten in der Tat durchbrochen; wir wissen, dass die „geformten Fermente" ihre Wirkung nur ihrem Gehalt an „ungeformten Fermenten", also Enzymen, verdanken. Am bekanntesten ist E. Buchner's schon erwähnte Zymase, das wirksame Prinzip der Hefezellen, das sich vom lebenden Protoplasma trennen liess und dennoch mit unverminderter Kraft auf Zucker einzuwirken imstande ist.

passenden Fällungsmitteln, Alkohol oder Salzlösungen usw., oder durch Wärmekoagulation oder Ausfällung durch Abkühlung zu isolieren [1]).

---

1) Für die ersten Versuche zur Fermentdarstellung dienten tierische Gewebe, wie: Leber, Milz, Nieren, Hoden, Eierstöcke usw., vornehmlich aber das Blut. Die tierischen Gewebe wurden zerkleinert und mit Wasser ausgelaugt, in das die Fermente osmotisch übergingen, und mit dieser Lösung wurden die ersten Versuche angestellt. Später laugte man mit physiologischer Kochsalzlösung und dann mit Glycerin aus, um reinere Lösungen zu erhalten. Seit Buchner wurden vielfach die bekannten Presssäfte aus mechanisch oder chemisch aufgeschlossenen Zellen hergestellt unter Verwendung der „Buchner'schen Presse". Loeb erhielt aus pflanzlichen Geweben Katalase; er laugte Tabakblätter mit chloroformhaltigem Wasser (Eau chloroformée) aus und sättigte den Auszug mit Ammoniumsulfat. Das Ferment wurde auf diese Weise gefällt, mit Knochenkohle gereinigt und vom mitgerissenen Ammoniumsulfat durch Dialyse getrennt. Die Katalase fällte er abermals, und zwar mit Alkohol, und trocknete dann den Niederschlag. Analog verfuhr 1900—1901 Slowtzoff, als er vermutete, aus Kartoffeln ein Oxydationsferment zu erhalten, und ähnlich arbeiteten Jakobi und Schittenhelm bei der Gewinnung von Aldehydase und Purinoxydase. Issajew konnte aus Hefe eine Katalase erhalten durch Ausfällen mit Alkohol, und Euler stellte einen sehr katalasereichen Presssaft von Boletus scaber her. Ein Forscher gleichen Namens trennte bei Malzextrakt Katalase von Amylase. Beim Zusatz von Alkohol fällt die Katalase zuerst aus und kann auf diese Weise von der später fallenden Amylase getrennt werden. Aus Eiter konnten Fürth und Czyhlarz eine Peroxydase erhalten durch Auslaugen mit Salzlösungen; sie benutzten z. B. 2%iges Natriumfluorid. Auch Katalase wurde vielfach aus Eiter isoliert. Am bekanntesten sind die Versuche des Ostwald-Schülers Georg Senter geworden, der aus dem Blute ein sehr heftig Wasserstoffsuperoxyd zersetzendes Ferment isolieren konnte, das er auf Anregung seines grossen Lehrers „Hämase" nannte. Senter gab zu defibriniertem Blut 10 Volumina Wasser, das mit Kohlensäure gesättigt war, und ein gleiches Volumen 90%igen Alkohol. Diese Mischung wurde sofort zentrifugiert und die Flüssigkeit abgegossen; es blieb ein braunroter Rückstand, der zwei bis dreimal mit verdünntem Alkohol gewaschen (um das Hämoglobin ganz zu entfernen) und dann über Schwefelsäure getrocknet wurde. Der Rückstand wurde sodann zerrieben und das Pulver mit Wasser ausgezogen. Nach 2—3 Tagen filtrierte Senter die Lösung. Das Filtrat war durchscheinend und schwach gelb, vollständig befreit von Hämoglobin und zersetzte äusserst heftig Wasserstoffsuperoxyd. Mit dieser als Hämase bezeichneten Blutkatalase hat dann Senter interessante Versuche besonders physikalisch-chemischer Art angestellt. Ville und Moitessier fällten die Katalase mit Calciumchlorat und Natriumphosphat. Der Niederschlag wurde getrocknet und mit Ammoniumacetat oder mit einer verdünnten Essigsäurelösung ausgezogen. Bach und Chodat haben die Katalase aus einer Reinkultur von Sterigmatocystis nigra gewonnen. Dieser Pilz

Da es bei vorliegender Arbeit nur darauf ankam, relative Vergleichswerte zu erhalten, wurde von einer Reindarstellung Abstand genommen. Es genügte bei allen nachfolgenden Versuchen stets, wenn die betreffenden Pflanzenteile eine gegebene Zeit lang mit physiologischer Kochsalzlösung ausgelaugt wurden. Auch kam es mir bei meinen Versuchen nicht so sehr auf die Quantität des in einem Pflanzensafte vorhandenen Fermentes an, wie vielmehr auf dessen durch verschiedene Aktivatoren und Hemmungskörper stark beeinflussbaren Wirkungsgrad, d. h. auf die fermentative Aktivität des betreffenden Saftes. Die Kochsalzlösung wurde filtriert und mit ihr möglichst rasch die nötigen Versuche angestellt, um etwaige bakterielle Zersetzungen tunlichst zu vermeiden. Auf alle technischen Einzelheiten bei der Herstellung der Fermentlösungen soll im „Experimentellen Teil" näher eingegangen werden. Es empfiehlt sich zunächst, kurz das Vorkommen der Oxydationsfermente zu betrachten.

wurde mit Sand zerrieben und nach der Filtration mit 96 %igem Alkohol behandelt. Es bildete sich ein Niederschlag, der auf einem Filter gesammelt, gereinigt und getrocknet wurde. Aus der Leber haben Batelli und Lina Stern in Genf Katalase isoliert. Die Extraktion wurde bei + 5° C. in der Weise vorgenommen, dass die zerkleinerte Leber mit dem doppelten Volumen Wasser ausgelaugt und durch Leinwand filtriert wurde. Das Filtrat wurde mit dem doppelten Volumen Alkohol versetzt und der entstandene Niederschlag zwischen Fliesspapier getrocknet. Nach dem Verdunsten des Alkohols gibt man 3 Teile Wasser hinzu und schüttelt (sofort) eine Stunde lang. Noch 2 Volumina Alkohol werden hinzugegeben und dann filtriert. Der Rückstand wird über Schwefelsäure getrocknet. 1 Gramm dieses Pulvers entwickelt bei 15° C. in 10 Minuten 1300 Liter Sauerstoff. Auf diese Weise war es gelungen, ein relativ reines Fermentpräparat herzustellen, und man konnte deutlich die ungeheure Wirkung dieser Körper zeigen. Ein Schüler Chodat's in Genf, Neuhaus, hat aus Hammelleber Katalase dargestellt. Es gelang ihm durch ein besonderes Fällungsverfahren mit Alkohol zweierlei Katalasen zu erhalten: ein braunrotes und ein weisses, weniger reagierendes Pulver. — Chodat und Bach haben aus Meerrettich eine Peroxydase gewonnen durch Auslaugen mit Alkohol, und Bach hat die Peroxydase aus Russula von der gleichzeitig vorhandenen Tyrosinase durch Ausfällen mit Magnesiumcarbonat getrennt.

Das andere hierher zu zählende Oxydationsferment, die Tyrosinase, in möglichst reinem Zustande zu erhalten, ist, wie es scheint, bis jetzt noch nicht gelungen. Das mag zum Teil mit daran liegen, dass die Tyrosinase äusserst empfindlich ist gegen Alkohol, Säuren und Temperatursteigerungen. — In der Einleitung usw. wurde erwähnt, dass letzten Endes auch die Reduktionsfermente, die Reduktasen, hier einzureihen seien. Mit deren Darstellung steht es noch recht schlecht.

Kapitel 3. Vorkommen der Oxydationsfermente.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, sind die Fermente überall verbreitet, d. h. überall dort, wo ein tierischer oder pflanzlicher Organismus ihrer bedarf. Oxydationsfermente kommen dementsprechend da vor, wo Oxydationen sich vollziehen, deren Beschleunigung ihnen obliegt, sei dies nun in den Geweben eines Tieres oder im Oxydationsapparat einer Pflanze; und sowohl die chlorophyllführenden als auch die chlorophyllosen Pflanzen, z. B. Pilze, verfügen über Oxydationsfermente, denen im Haushalt des Pflanzenorganismus sicherlich eine bestimmte Aufgabe zukommt. Da die Fermente qualitativ und quantitativ sich dort besonders vorfinden, wo sie ein Organismus braucht, kann es nicht verwundern, dass der Gehalt eines Körpers an Oxydationsfermenten nicht überall der gleiche ist, sondern dass die einzelnen Organe eine verschiedene Fermentmenge aufweisen. Bemerkenswert ist hierbei, dass dieselben Organe bei Tieren[1]) aus der gleichen Art auch annähernd gleichviel Gehalt an Katalase aufweisen; Organe von Tieren verschiedener Art ergeben abweichende Fermentmengen. Weitgehende Versuche über das Vorkommen speziell der Katalase in den einzelnen Organen haben Batelli und Lina Stern angestellt; sie fanden, dass die Leber am meisten Katalase enthält, am wenigsten das Gehirn und die Muskeln. Rosenbaum stellte folgende Reihe auf, bei der der Katalasegehalt abnimmt: Leber, Pankreas, Milz, Fett, Muskeln, Gehirn. Was die Verteilung der Katalase im Tierreich betrifft, so ist sie eine sehr ungleichartige. Nach Jolles besitzen Frösche nur wenig, Fische fast keine Katalase; Nattern und Ottern zeigen dagegen, besonders im Blut, viel Katalase nach Versuchen von Batelli und Lina Stern. Nach allen bis jetzt vorliegenden Ergebnissen scheint es, dass die Katalase bei allen Wirbeltieren und Wirbellosen ziemlich allgemein verbreitet ist, wenn auch oft nur in sehr geringer Menge. So soll das Gift der Kröten viel, das der Nattern dagegen sehr wenig Katalase enthalten. Neugeborene Individuen, ja selbst schon Embryonen besitzen Oxydationsfermente, nach Angaben Mendels sowie nach Batelli und Lina Stern. Beide fanden, dass die Organe von Embryonen und Neugeborenen nur wenig Katalase führen, dass aber innerhalb weniger Tage nach

1) Für Pflanzen wurden ähnliche Untersuchungen bisher noch nicht angestellt.

der Geburt diese Katalasemenge riesig zunimmt[1]) und bald die normale Menge erreicht, die von nun an während des weiteren Lebens konstant bleibt. Vielleicht werden dem jungen Säugetier Oxydationsfermente aller Art durch die Milch zugeführt, da diese reich an solchen, speziell auch an Katalase ist. Wie Reiss und Faitelowitz zeigten, findet sich die Katalase in der Milch namentlich an die Fettkügelchen gebunden, und es ist infolge dieses Adsorptionsvermögens Rahm zehnmal stärker katalytisch wirksam als Milch. Doch nicht nur die Milch, auch andere Körpersäfte enthalten Oxydationsfermente, so: Lymphe, Darmsaft, Galle, Speichel und Harn. Ein eigenartiges Verhalten der Geschlechtszellen stellte Wolfgang Ostwald fest; er konnte besonders an Raupen nachweisen, dass die Spermaauszüge katalasereicher sind als die aus Eiern.

---

1) Ein ganz analoges Verhalten stellte Freedericksz, ebenfalls in Genf, an Pflanzen fest. Er fand, dass Samen im allgemeinen sehr reich an Katalase sind, und wollte nun bestimmen, was für Veränderungen während des Keimens mit dem Fermentgehalt vor sich gehen. Zu diesem Zwecke brachte er zwischen zwei Fliesspapieren, die er feucht hielt, Samen von Triticum vulgare zum keimen. Täglich wurden zehn Körner mit Keimlingen mit 20 ccm destillierten Wassers zerrieben und mit 10 ccm Wasserstoffsuperoxyd, 1%ig, in einem besonderen Apparat gemischt. Der sich entwickelnde Sauerstoff wurde in einem graduierten Rohr aufgefangen und die Menge abgelesen.

Freedericksz erhielt folgende Resultate:

1. Versuch.

Tage	1	2	4	6	8	10	11	12	14
Sauerstoff in Kubikzentimetern (in 2 Minuten)	3,6	4,2	5,0	5,9	10,2	12,3	16,8	17,5	17,4

2. Versuch.

Tage	1	4	6	8	9	11	13	15	17
Sauerstoff	3,4	3,5	5,5	10,2	12,2	15,0	17,4	16,2	17,2

Wenn man anstatt gleiche Mengen Pflänzchen gleiche Gewichte nimmt, so ergibt sich — 0,5 g für jeden Versuch —:

Tage	1	2	4	6	8	10	11
Sauerstoff	0,8	2,7	2,9	3,4	3,8	3,6	3,7

Der gleiche Versuch mit Cannabis sativa, und zwar 0,1 g, angestellt:

Tage	1	2	3	4	5
Sauerstoff	0,9	1,4	1,9	2,4	2,5

Aus diesen Versuchsreihen ergibt sich folgendes:

Die Katalase vermehrt sich ausserordentlich während der ersten 8 Tage; danach geht die Zunahme weniger rasch, und nach 10—11 Tagen bleibt die Menge fast konstant.

Wie im Tierreich, so ist auch in der Pflanzenwelt die Verbreitung der Katalase eine allgemeine; Kryptogamen und Phanerogamen besitzen in geringer oder grosser Menge sowohl Katalase als auch Oxydasen. Besonders reich an Katalase haben sich die Pilze gezeigt; nach Euler und Pringsheim scheinen nur vier Pilze ohne Katalase zu sein: Aspergillus orizae, Rhizopus Tonkinensis, Penicillium africanum und Mucor corymbifer. Rywosch fand Katalase in Bakterien und Gottstein in anderen Mikroorganismen. Freedericksz untersuchte viele Perisporineen und Mucorineen und fand besonders viel Katalase in Sterigmatocystis nigra, Absidia glauca, Mucor silvestris, Mucor Janseni, Mucor spinosus, Mucor mucedo, ferner in Spirogyra- und Zygonemafäden und in mehreren Protococcaceen und Pleurococcaceen. Bei höheren Pflanzen stellte Freedericksz eine sehr ungleiche Verteilung der Katalase in den einzelnen Organen fest. Hoffmann und Spiegelberg fanden die Samen der Gramineen sehr reich an Katalase, und Euler beobachtete Katalasereichtum bei Cucurbitaceensamen, Samen von Ricinus communis u. a. m. Nach Freedericksz (Dissertation, Genf 1911) wirken Samen, die reich an fetten Reservestoffen sind, viel stärker katalytisch als Samen mit Kohlehydraten, was wohl mit dem schon für die Milch erwähnten Adsorptionsvermögen des Fettes für Katalase in Zusammenhang stehen mag. Dagegen sind andere Pflanzenorgane, die auch reich an Reservestoffen sind, im allgemeinen arm an Katalase, so z. B. die fleischige Wurzel des Radieschens und die zuckerhaltige Karotte. Eine Ausnahme bildet die Kartoffelknolle, die ausserordentlich reich sowohl an Katalase als an anderen Oxydationsfermenten ist. Meine zahlreichen Versuche an der Kartoffel bestätigen Freedericksz' Angaben. Auch seine Notiz, dass sich die Katalase besonders an der Peripherie der Knolle vorfinde, steht meinen Untersuchungen nicht im Wege. Stanek erbrachte den Nachweis, dass auch bei der Zuckerrübe die Katalase hauptsächlich peripherisch gelegen ist, ein eigenartiges Verhalten, für das eine plausible biologische Erklärung bis heute fehlt. Auf Grund ihrer Untersuchungen kommen Freedericksz (Dissertation, Genf 1911) wie Chodat zu folgendem Schluss: Im allgemeinen ist bei ausgewachsenen Pflanzen die katalase- wie auch die peroxydasereichste Partie das Mesophyll, d. h. die Gewebe, in denen sich wichtige chemische Prozesse der Pflanze vollziehen. Meine eigenen Untersuchungen über den Sitz der Oxydationsfermente im Pflanzen-

organismus bestätigen im grossen ganzen diese Angabe (doch habe ich die Topographie wesentlich enger gefasst). Im „Experimentellen Teil" soll auf diese Frage näher eingegangen werden. An dieser Stelle sei nur angeführt, dass die topographische Zusammengehörigkeit von Katalase und Peroxydase, die übrigens auch im Tierreich beobachtet werden konnte[1]), eine Stütze bildet für die im folgenden vertretene Auffassung, dass Katalase und Peroxydase (Oxydase) nicht zwei, sondern ein und dasselbe (aber mit verschiedenen, Wasserstoffsuperoxyd zersetzenden und oxydierenden, je nach den Bedingungen in der einen oder anderen Richtung sich äussernden Eigenschaften begabte) Ferment sind. Es ist dies eine Theorie, die im physiologischen Abschnitt dieser Arbeit nähere Beleuchtung erfahren wird.

Was das Vorkommen der Peroxydasen und Oxydasen im Pflanzenreich betrifft, so scheinen sie nach den vorliegenden Untersuchungen stets vorhanden zu sein. Pfeffer in Leipzig war der erste, der die pflanzlichen Peroxydasen näher untersucht hat, und nach ihm haben sich viele Forscher damit beschäftigt, z. B. Raciborsky, Czapek in Prag, Grüss und viele andere. Sie alle haben die weite Verbreitung im Pflanzenreich festgestellt und auch gefunden, dass die quantitative Verteilung in den einzelnen Organen eine ungleiche ist. In der Zuckerrübe kommt Peroxydase vor nach Ernest und Berger, und bei Kryptogamen sind die Peroxydasen weit verbreitet. Bach will sie jedoch in der Hefe nicht gefunden haben, während Katalase von Issajew nachgewiesen wurde. Vielleicht enthält Hefe nur so geringe Peroxydasemengen, dass sie sich bei der Unzulänglichkeit der früheren fermentanalytischen Hilfsmittel, für die auch die Guajakharzbläuung in Betracht kommt, dem Nachweis entzogen haben, oder es kommt, wie mir dies wahrscheinlich dünkt, bei der Annahme der Identität von Peroxydase und Katalase das Ferment unter solchen Bedingungen zur Wirkung, bei denen nur der katalytischen Eigenschaft Gelegenheit zur Entfaltung gegeben ist. Zwei verschiedene Fermente scheinen vorzuliegen bei der Tyrosinase; man hat eine tierische und eine pflanzliche Tyrosinase unterschieden (nach Oppenheimer). Dieses fermentative Prinzip liegt einer grossen Zahl von in der Natur beobachteten Dunkel-

1) So führt Wolfgang Ostwald einen interessanten Fall von Parallelismus zwischen Katalase und Oxydase an, indem er konstatierte, dass Sperma an beiden Fermenten reicher ist als Eier.

färbungen zugrunde. Es findet sich in vielen Schwämmen, im Tintenbeutel der Sepia, in Flusskrebsen, im Wolfsmilchschwärmer und spielt höchstwahrscheinlich bei der Entstehung tierischer Pigmente, namentlich aller Melanine, eine maassgebende Rolle (nach Oppenheimer). Für diese Annahme spricht auch das Vorkommen der Tyrosinase in Auge und Haut, wo schwarze Pigmente gebildet werden. Analog verhält sich die pflanzliche Tyrosinase. So soll das Braunwerden des Brotes ebenfalls auf Tyrosinasewirkung beruhen, denn in der Kleie konnten Lehmann und Bertrand (nach Oppenheimer) Tyrosinase nachweisen. Vor allem aber besitzen die Pilze, besonders Russula- und Agaricus-Arten, Tyrosinase, während sie bei Phanerogamen seltener zu sein scheint; ich konnte sie bei meinen Versuchsobjekten in wässerigem Pflanzenextrakt niemals nachweisen. Doch habe ich mich nicht eingehender mit diesem Ferment befasst. Bei Pilzen scheint auch das sogenannte Anlaufen, das Schwarzwerden von Schnittflächen auf Tyrosinasewirkung zu beruhen. In geotropisch gereizten Wurzelspitzen fand Czapek eine normale Antityrosinase, d. h. eine Tyrosinase, die die Wirkung sowohl der tierischen als auch der pflanzlichen Tyrosinase hemmte. Bakterien scheinen meist keine Tyrosinase zu führen; doch zeigt nach Carbone der Vibrio cholerae starke Tyrosinasereaktion.

Was endlich die von Pozzi-Escot zuerst angenommenen reduzierenden Fermente betrifft, so wurden leicht oxydable Stoffe im tierischen und pflanzlichen Organismus gefunden, und zwar stets mit Oxydationsfermenten gemeinsam. Bei meinen Versuchen habe ich stets auch auf Reduktasen geprüft, aber in ganz frischen, reduktasearmen Pflanzensäften erst nach Einführung des ebenso einfachen wie originellen und ausgezeichneten Burri'schen Reduktaseprüfungsprinzipes ein positives Resultat erhalten. Zuverlässige Ergebnisse über die Eigenreduktase können jedoch nur dann erreicht werden, wenn man die Auszüge sofort in Arbeit nimmt. Bleiben sie ohne Sauerstoffabschluss sich selbst überlassen, so tritt leicht bakterielle Zersetzung ein, die dann eine Eigenreduktase vortäuscht. Die Verhältnisse liegen also ähnlich wie bei der Milch, wo neben der Abhängigkeit der Reduktasemenge von der Keimzahl, auf welche Seligmann hingewiesen hat, die Eigenreduktase zu berücksichtigen ist. Kurz zusammengefasst, habe ich von den erwähnten Fermenten in sämtlichen Pflanzenauszügen, aus Phanerogamen und Kryptogamen, Katalase und Oxydasen nachgewiesen, und zwar in

den einzelnen Organen der Pflanze in ungleicher Menge. Es kann deshalb wohl angenommen werden: Oxydationsfermente besitzt jeder lebende Organismus, und zwar in verschiedener Quantität in den einzelnen Organen. — Gestreift wurde schon die Frage nach dem Sitz der Oxydationsfermente; es ist nun angebracht, auf diese Frage näher einzugehen.

Kapitel 4. Sitz der Oxydationsfermente.

Wie schon bemerkt, fand Freedericksz bei der Kartoffel und Stanek in der Zuckerrübe die Katalase hauptsächlich in den peripherischen Schichten unter der Haut eingelagert. Freedericksz hat sich eingehender mit der Frage nach der Lokalisation der Fermente beschäftigt und hat bei höheren Pflanzen das **Mesophyll** als Sitz der Katalase angesprochen, also den als Grundgewebe bezeichneten Zellverband der Blätter. Da jedoch parenchymatisches Grundgewebe auch die übrigen Pflanzenorgane durchzieht, machte Freedericksz, um die Verteilung der Katalase kennen zu lernen, folgenden Versuch an Silphium. Er versetzte 10 ccm filtrierten Auszuges der einzelnen Organe mit je 10 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig und erhielt folgende Resultate:

Minuten	Blätter	Nervatur (Gefässe)	Rinde	Mark
	(entwickelter Sauerstoff in Kubikzentimetern)			
2	1,9	1,0	0,9	0,1
4	4,0	3,2	1,6	0,1
6	6,4	5,1	2,6	0,2
8	9,0	7,3	4,1	0,2
10	11,8	9,1	6,3	0,4

Diese Tabelle ergibt deutlich, dass das Mark am wenigsten katalytisch wirkt; das Grundgewebe der Blätter entwickelte dagegen in der gleichen Zeit fast 30 mal so viel Sauerstoff, so dass die Blätter wohl als Hauptsitz der Katalase angesehen werden dürften. Meine Untersuchungen an Blüten ergaben stets einen mehr oder weniger beträchtlichen Katalasegehalt; fasst man die Blüte botanisch als einen Spross auf, der mit umgewandelten Blättern (Sporophylle) besetzt ist, so ist das Vorkommen von Katalase in derselben auch entwicklungsgeschichtlich verständlich. Interessant war es, den Sitz der Katalase bei sogenannten panachierten Blättern (bunte Esche, Ahorn usw.) festzustellen. Freedericksz untersuchte Aspidistra

und Acer negundo und andere mehr und fand, dass die grünen Teile stets reicher an Katalase waren als die weissen. Bei Aspidistra fand er:

10 ccm Auszug des grünen Teiles + 10 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 % ig.

Minuten	Sauerstoff ccm
2	1,6
4	2,3
6	3,4

in 6 Minuten also 3,4 ccm Sauerstoff, dagegen:

10 ccm Auszug aus den weissen Teilen + 10 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 % ig.

Minuten	Sauerstoff ccm
2	0,9
4	1,6
6	2,5

also in der gleichen Zeit nur 2,5 ccm, ein Beweis, dass die grünen Teile der Hauptsitz der Katalase sind, und diese Tatsache berechtigt zu der Annahme, dass die Katalase mit den Stoffwechselvorgängen in Beziehung steht, eine Annahme, auf die im physiologisch-biologischen Kapitel genauer eingegangen werden soll. Wie die bisherigen Untersuchungen der verschiedenen Forscher und meine eigenen ergeben haben, scheint Katalase den übrigen Pflanzenorganen nicht zu fehlen, sondern dort nur in geringerer Menge vorhanden zu sein. Chodat fand stets mit Katalase auch Oxydationsfermente (im engeren Sinne) vereint. Zum Nachweis benutzte er folgendes schöne Verfahren: Man behandelt einen (winzigen) Gewebeschnitt mit Lösungen von Pyrogallol und Glukose. Das Pyrogallol dringt bei Anwesenheit von Glukose sehr leicht in die Zelle ein und wird hier durch das Ferment zu Purpurogallin oxydiert, das ausserordentlich leicht an der ziegelroten Farbe seiner Kristalle kenntlich ist. In den peripherischen Zellen der Kartoffel bildeten sich um die Leukoplasten herum prachtvolle Ansammlungen von Purpurogallinkristallen, also gerade da, wo sich auch die meiste Katalase vorfindet. Chodat forschte genauer nach dem Sitz seiner Oxydationsfermente und untersuchte Mesophyll und Gefässe des Blattes von Silphium perfoliatum. Gleiche Teile beider Organe wurden zerkleinert, filtriert und zu je 20 ccm dieser Auszüge

eine Lösung von Pyrogallol (20 %) gegeben. Es zeigten sich folgende Mengen gebildeten Purpurogallins:

Mesophyll	0,3247 g
Gefässe	0,1356 „

Chodat hält das Mesophyll für den Hauptsitz seiner Oxydationsfermente, und Chodat's Schüler Freedericksz will dem Mesophyll die Hauptkatalasemenge zuschreiben; beide Forscher halten beide Fermente auseinander bzw. sie ziehen eine Identifizierung derselben nicht in Betracht. Nach Chodat's Untersuchungen sollten gerade die weissen Teile panachierter, bunter Blätter reicher an Peroxydasen sein als die grünen, und Chodat's Schüler Freedericksz erklärt dieses Plus der weissen Teile an Peroxydasen geradezu mit ihrer Armut an Katalase (Dissertation Genf). Raciborski fand eine Peroxydase im Leptom vieler Pflanzen; er nannte sie Leptomin. Grüss untersuchte den Sitz der Peroxydasen genauer und glaubt „indirekte" Oxydasen auch im Phloem, „bei ruhenden Hölzern ausser im Leptom auch im allerjüngsten Holz, dagegen nicht im Mark, im Xylem und in der Rinde" gefunden zu haben. Die Markkrone soll nach der Winterruhe ebenfalls die Reaktion mit Wasserstoffsuperoxyd und Guajak zeigen. Grüss fand „direkte Oxydasen" vornehmlich in der Wand der Gefässe wandernd; ein Befund, der jedoch für den Botaniker etwas Befremdendes hat. Ich selbst habe derartige Fälle nicht beobachtet, sondern Direktoxydase nur im Kontakt mit der lebenden Zelle gefunden. Genauere Untersuchungen über den Sitz der übrigen Oxydationsfermente im Pflanzenorganismus scheinen bis dato nicht vorzuliegen, abgesehen von der früher erwähnten, durch Czapek in geo- und heliotropisch gereizten Wurzelspitzen aufgefundenen Antityrosinase mit bis jetzt unaufgeklärter Bedeutung. Über den genaueren Sitz der Reduktasen ist ebenfalls nichts anderes bekannt, als dass sie bisher überall mit Oxydasen gemeinsam gefunden worden sind.

Kapitel 5. Oxydationsfermente und physikalisch-chemischer Einfluss.

Die verschiedenen Faktoren physikalischer und chemischer Art üben auf die Oxydationsfermente ganz bestimmte Wirkungen aus. Untersucht wurden die Einflüsse von Temperatur, Licht, Radium, Elektrizität und Chemikalien. Schon Schönbein und sein Schüler Schaer studierten eingehend die Wirkung der Blausäure auf die

Katalase und fanden, dass durch Blausäure die Wirkung des Fermentes gehemmt, ja aufgehoben wird. Blausäure wirkt also als Gift. Nach Zerstörung des Giftes erscheint die Fermentwirkung wieder. Diese interessanten Beobachtungen, die viele Analogien der Fermente mit anorganischen Katalysatoren erkennen liessen, wurden von Senter, Raudnitz, Liebermann weiter fortgesetzt. Den Einfluss der gewöhnlichsten Säuren untersuchten Jacobson, Spitzer, Loeb, Jesajew, Faitelowitz, Senter u. a. Das Säureion vermindert die Fermentwirkung, selbst bei starker Verdünnung, und die Wirkung der Säuren ist proportional der Konzentration der freien Wasserstoff-Ionen. Die wenig dissoziierten organischen Säuren haben eine schwächere Wirkung als die stark dissoziierten Mineralsäuren. Sehr schwache Basen bewirken eine Beschleunigung der Wasserstoffsuperoxydkatalyse durch die natürlichen Katalasen wie durch deren anorganische Modelle aus der Gruppe der kolloidalen Edelmetalle. Es scheint kein Verhältnis zu bestehen zwischen der Fermentwirkung und der Menge an negativen Ionen. Bei den Salzen kommt in noch ausgesprochenerem Grade, als dies bei der Beeinflussung der Fermentwirkung durch Säuren und Basen der Fall ist, die Wechselwirkung ihrer positiven oder negativen Ionen mit dem Ferment als Kolloid in Betracht, wobei die Wertigkeit der Ionen in erster Linie den Salzeinfluss bestimmt; so ist z. B. bei saurem Kaliumphosphat oder saurem Natriumsulfat das mehrwertige Phosphat- bzw. Sulfatanion als die wirksame Komponente zu betrachten. Rossbach, Gottstein, Brown und Neilson untersuchten auch die Wirkung der Alkaloide und fanden, dass die Chlorhydrate von Chinin, Morphin, Strychnin die Katalase unbeeinflusst lassen; Strychninnitrate jedoch setzen nach Brown und Neilson die Wasserstoffsuperoxydzersetzung etwas herab, Strychninsulfate, -phosphate, -arseniate haben die entgegengesetzte Wirkung. Den Einfluss von Chininchlorhydrat auf Leberkatalase und auf Pflanzenauszüge untersuchte Freedericksz (Dissertation, Genf). Besonders bei Auszügen von Helianthus annuus und Cannabis sativa fand er, dass Lösungen von Chininchlorhydrat (0,05 % und 0,1 %) ohne Wirkung auf die Katalase bleiben, ebenso Äthylalkohol (0,1 %), Methylalkohol, Isobutyl- und Propylalkohol von 0,01—0,1 %. Senter untersuchte die Einwirkung bestimmter Gase auf die Fermente und hält Schwefelwasserstoff für ein sehr wirksames Gift. Dem Kohlenoxyd schreibt Senter keine Wirkung zu; Kohlendioxyd wird von verschiedenen Autoren als indifferent an-

gesehen. Freedericksz dagegen glaubt, dem Kohlendioxyd einen gewissen Einfluss zuschreiben zu müssen. Er stellte eine Reihe Versuche an, bei denen er die Luft durch Kohlendioxyd ersetzte. Zunächst konnte er eine starke Absorption irgendeines Gases beobachten und erst nach einer bestimmten Zeit die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds durch die Katalase wahrnehmen. Freedericksz gibt an, die Luft stets vollständig durch Kohlendioxyd verdrängt zu haben. Folgende Versuchsreihen dienen zur Illustration des Gesagten:

1. Pisum sativum.

Zwei Pflänzchen (8—10 g + 40 ccm Wasser) wurden zerkleinert und die erhaltene Lösung filtriert. 10 ccm vom Filtrat wurden mit 10 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig versetzt.

Minuten	Kubikzentimeter des entwickelten Sauerstoffs in Luft	in Kohlensäure
2	2,6	— 1,1
4	6,2	— 0,5
6	9,6	+ 0,5
8	11,8	+ 1,0
10	14,0	+ 1,6

(durch das Zeichen „—“ soll die Menge des absorbierten Gases angegeben werden).

2. Helianthus annuus.

Zwei Pflänzchen (0,65 g + 50 ccm Wasser) wurden zerrieben, die erhaltene Lösung filtriert und 10 ccm vom Filtrat mit 10 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig versetzt.

Minuten	Kubikzentimeter des entwickelten Sauerstoffs in Luft	in Kohlensäure
2	3,2	— 2,1
4	6,2	— 2,0
6	9,1	— 2,0
8	11,6	— 1,5
10	13,6	— 1,0
12	—	— 0,6
14	—	— 0,2

Dieser Versuch ergibt also in Kohlensäure nur eine Gasabsorption, offensichtlich ein Einfluss der Kohlensäure, der auf die Beziehung der Katalase zum Sauerstoff ein eigenartiges Licht zu werfen vermag. Ähnliche Resultate erhielt Freedericksz auch bei einem Versuch mit Leberkatalase, wobei sich in einer Kohlensäureatmosphäre nach

vorausgegangener Absorption erst nach 8 Minuten eine Gasentwicklung bemerkbar machte. Bei meinen anfänglichen Versuchen hatte ich, um Oxydationen der Fermentlösungen durch den Luftsauerstoff auszuschalten, die Auszüge stets unter Kohlensäure aufbewahrt. Als mir Freedericksz Ergebnisse bekannt wurden, die zugleich auch meine eigenen Beobachtungen bestätigten, habe ich das Aufbewahren unter Kohlensäure aufgegeben und durch rasches sofortiges Verarbeiten der Auszüge gute Resultate erhalten. Chodat und Bach studierten eingehend die Wirkung der Katalase auf das System Peroxyd-Peroxydase. Beide Forscher glaubten, dass die Katalase keinen Einfluss auf die Oxydation des Pyrogallols zu Purpurogallin ausübt, und dass die Katalase nur den Überschuss von Wasserstoffsuperoxyd zerstöre — eine Annahme, die im physiologischen Kapitel näher betrachtet werden soll; später haben Chodat und seine Schüler (Neuhaus, Pasmanik) gefunden, dass sich in Gegenwart von Katalase das Wasserstoffsuperoxyd unter die beiden Fermente teilt: ein Teil wird verbraucht, um das Pyrogallol zu oxydieren mit Hilfe der Peroxydase, der übrige Teil wird von der Katalase zersetzt. Bach hat diese letzten Ergebnisse anfangs angefochten, kommt aber schliesslich zu gleichen Resultaten, nach denen also die Gegenwart der Katalase die Oxydationsfähigkeit des Systems Peroxyd-Peroxydase vermindert. Freedericksz untersuchte umgekehrt genauer die Einwirkung verschiedener Oxydationsfermente auf Katalase, indem er Katalase mit Oxydationsfermenten 8 Stunden lang zusammenliess, um dann den entwickelten Sauerstoff zu messen; er fand, dass die Oxydationsfermente die Wirkung der Katalase nicht herabsetzen. Freedericksz stellte sodann noch fest, dass pflanzliche Fermentauszüge die Fähigkeit, Wasserstoffsuperoxyd zu zerlegen, ebenso schnell in Sauerstoffanwesenheit als ohne denselben verlieren. Er untersuchte weiterhin noch den Einfluss des Sauerstoffs auf die Katalase bei der Keimung und die Katalase unter dem Einfluss des Etiolements; etiolierte Pflanzen zeigten einen geringeren Katalasegehalt als grüne, normale Pflanzen[1]). Interessant sind ferner die vielen Versuche, die mit Giftstoffen angestellt wurden. Zu nennen sind hier Forscher wie: Zaleski, Palladin, Senter und viele andere. Freedericksz studierte auch die Einwirkung von Äther, Alkohol und Zinksalzen auf die Katalase keimender Pflänzchen.

1) Ein Ergebnis, das für die Beantwortung der Frage nach der physiologischen Bedeutung der Katalase von Wichtigkeit ist.

Die meisten Untersuchungen über Einwirkungen physikalisch-chemischer Agentien behandeln den Einfluss der Temperatur auf die Oxydationsfermente und gerade hier wurden recht gute Ergebnisse erzielt. Freedericksz arbeitete wieder mit Katalase und fand bei Temperatursteigerung auch eine Zunahme der Katalasemenge. Folgende Versuche wurden von ihm in dieser Hinsicht vorgenommen; es wurden Pflänzchen verschiedener Gattungen 2 Tage lang bei bestimmten Temperaturen gezüchtet, sodann zerkleinert und die entwickelte Menge Sauerstoff wurde gemessen.

1. Cannabis sativa.

	Kubikzentimeter Sauerstoff entwickelt in 2	3	4	6	8	10 Minuten
kultiviert bei 8° C.	1,3	2,6	4,2	5,8	7,1	8,0 ccm
kultiviert bei 32° C.	1,4	—	5,2	7,3	8,9	9,9 ccm

2. Leucoium vernum.

	Kubikzentimeter Sauerstoff entwickelt in 2	4	6	8	10 Minuten
kultiviert bei 18° C.	0,4	0,8	1,6	2,5	3,5 ccm
kultiviert bei 32° C.	0,4	1,7	3,4	5,0	6,0 ccm

3. Triticum vulgare.

	Kubikzentimeter Sauerstoff entwickelt in 2	4	6	8	10 Minuten
kultiviert bei 18° C.	0,3	0,5	1,1	2,2	3,0 ccm
kultiviert bei 33° C.	0,4	0,7	1,4	2,8	3,9 ccm

4. Primula sinensis (Blätter).

	Kubikzentimeter Sauerstoff entwickelt in 2	4	6	8	10 Minuten
kultiviert bei 18° C.	0,1	0,2	0,3	0,5	0,7 ccm
kultiviert bei 32° C.	0,1	0,2	0,6	0,8	1,2 ccm

Diese Versuchsreihen lassen also gut erkennen, dass mit Temperaturerhöhung eine Vermehrung des Katalasegehaltes eintritt. An diese Untersuchungen schliesst Freedericksz gleich einen weiteren Temperaturversuch an, der ihm die Frage nach der physiologischen Bedeutung des untersuchten Auszuges beantworten sollte; die Frage, ob die Katalase eine Rolle spiele bei der Zersetzung von natürlichen Peroxyden oder bei der Oxydation im Atmungsprozess des Pflanzenkörpers. Er kultivierte Pflänzchen von Triticum vulgare bei verschiedenen Temperaturen mit und ohne Sauerstoff. Bei diesen Versuchen sowie bei den bereits erwähnten Temperaturversuchen

benutzte Freedericks stets für eine Analyse 0,1 g der lebenden Pflänzchen + 10 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig.

Pflänzchen kultiviert **in Luft.**

	Kubikzentimeter Sauerstoff entwickelt in 3 Minuten	
	Temp. 0—18°	Temp. 0—35°
1. Analyse	4,6 ccm	6,2 ccm
2. Analyse	4,8 ccm	6,3 ccm

Pflänzchen kultiviert **ohne Sauerstoff.**

	Kubikzentimeter Sauerstoff entwickelt in 3 Minuten	
	Temp. 0—18°	Temp. 0—35°
1. Analyse	3,9 ccm	3,8 ccm
2. Analyse	3,9 ccm	3,7 ccm

Die bei einer höheren Temperatur ohne Sauerstoff kultivierten Pflänzchen sind demnach nicht reicher an Katalase als die bei 18° C. gezogenen. Freedericksz glaubt nun, gestützt auf die bekannte Tatsache, nach der die Zersetzung ohne Luft bei höherer Temperatur viel rascher vor sich geht, dass die Katalase eher bei den Atmungsoxydationsvorgängen eine Rolle spiele als bei den Zersetzungserscheinungen. Das Gesamtresultat seiner Temperaturversuche ist: Vermehrung der Temperatur und zugleich der Intensität der Atmung bedingt eine Vermehrung der Katalasemenge. Umfassendere Untersuchungen über den Einfluss physikalischer und chemischer Agentien auf seine Hämase stellte Senter an. Er fand, dass eine verdünnte Blut- oder Hämaselösung bei einer Temperatur von 65° C. ihre Wirksamkeit in 15 Minuten vollständig verliert. Senter sagt hierzu: „Die Zersetzungsgeschwindigkeit bei 55° C. ist bedeutend kleiner; nach zweistündigem Erhitzen bei dieser Temperatur hat eine Lösung noch etwa 5 % ihrer ursprünglichen Wirksamkeit, und nach dreistündigem Erhitzen bei 45° C. noch etwa 60 % der ursprünglichen katalytischen Eigenschaft.“ „Erstens sehen wir, dass die Geschwindigkeit der Zerstörung mit zunehmender Temperatur sehr schnell wächst; bei 55° C. geht die Wirksamkeit etwa 6 bis 7mal schneller verloren als bei 45° C. Deshalb ist es klar, dass das Inaktivwerden bei gewöhnlichen Temperaturen sehr langsam vor sich gehen muss, und in der Tat haben wir gefunden, dass bei 0° das Enzym wochenlang fast unverändert bleibt. Eine andere Tatsache ist aus den Tabellen ohne weiteres ersichtlich, und zwar die, dass der Verlust der katalytischen Kraft in dem ersten Intervalle

sehr gross ist" (Senter). Um den Einfluss der Säuren zu untersuchen, benutzte Senter Salzsäure, Salpetersäure und Essigsäure und fand, dass „Salzsäure eine bedeutend stärkere Giftwirkung als Essigsäure, und Salpetersäure eine noch stärkere als Salzsäure" hat. Die benutzte Base war Natronlauge; Senter konstatierte ein allmähliches Unwirksamwerden des Enzymes, das jedoch nach Neutralisation der Base wieder regeneriert werden kann. Senter untersuchte auch den Einfluss einiger Salze und Gifte (typische); von den ersteren Kochsalz, Salpeter, Kaliumchlorat, von den letzteren Blausäure und Anilin; nach seiner Meinung ist Anilin ein schwaches Gift für die Blutkatalyse. Wichtige Ergebnisse und nicht minder wichtige Kontroversen brachten die vielfachen Untersuchungen über den Einfluss des Lichtes — sowohl der sichtbaren als auch der unsichtbaren Strahlen — auf die Oxydationsfermente. Es stellte sich nach Angaben Ostwald's und anderer Forscher ein zum Teil verschiedenes Verhalten der Peroxydase und Katalase heraus, eine Tatsache, in der Oppenheimer „ein neues Argument für die antagonistische Funktion beider Enzyme" gefunden zu haben glaubt. Doch der Antagonismus ist nicht so „absolut"; es zeigen sich doch mehrere Analogien im Verhalten beider Fermente, die vielleicht eher ein Argument für die Ähnlichkeit, ja Identität beider Enzyme abgeben können. So werden beide durch Licht, vornehmlich durch ultraviolettes, leicht zerstört; sichtbare Strahlen wirken bei beiden, besonders, wenn Sauerstoff zugegen ist. Ultraviolette Strahlen wirken bei beiden sowohl bei Anwesenheit als auch bei Abwesenheit von Sauerstoff. Gewisse Farbstoffe wirken auf beide Fermente sensibilisierend. Meine Ergebnisse über den Einfluss des Lichtes und die Folgerungen daraus seien im späteren „Experimentellen Teile" mitgeteilt. Die Probleme, mit denen sich dieses Kapitel sowie die vorangegangenen beschäftigen, führen kurz zusammengefasst zur wichtigsten Frage im Fermentgebiet, zur Frage nach ihrer merkwürdigen physiologischen Bedeutung im Haushalte des Organismus, vornehmlich der Pflanzen. Jedoch sei, in den Rahmen dieser Arbeit passend, hier nur nach der Bedeutung der Oxydationsfermente: Peroxydase, Oxydase, Katalase und anhängend Tyrosinase und Reduktase, gefragt.

Kapitel 6. Oxydationsfermente in ihrer physiologischen Bedeutung.

Wie leicht erklärlich, hat die Frage nach der physiologischen Bedeutung dieser merkwürdigen Fermente schon bei den ältesten

Forschern lebhaftes Interesse geweckt. Die verschiedenartigsten Aufgaben wurden den Fermenten zugeschrieben und manche teleologische Erklärung wurde für ihr Vorhandensein gefunden. Bis auf den heutigen Tag ist man im unklaren über die eigentliche Aufgabe der Oxydationsfermente, ja es hatte den Anschein, als ob die Sachlage zur Zeit Schönbeins durchsichtiger war als in der Gegenwart, wo jede neu aufgefundene Tatsache mehr zu verwirren als zu klären schien. Erst die allerjüngsten, intensiven und peinlich genauen Versuche brachten einiges Licht in dieses dunkle Gebiet, und man scheint nunmehr wohl auf dem rechten Wege zu sein zur Lösung der Frage nach der physiologischen Bedeutung der Oxydationsfermente. Dass ihnen im Haushalt des Organismus überhaupt irgendeine Aufgabe zufällt, bestreitet heute wohl kein Forscher mehr, schon mit Rücksicht auf ihre enorme Verbreitung. Offenbar spielen Oxydationsfermente irgendeine Rolle bei den steten Oxydationsvorgängen im Organismus; das hatten bereits die ersten Forscher, vor allem Schönbein, erkannt. Man wusste ferner, dass molekularer Sauerstoff diese Oxydationen nicht bewirkt; es lag daher nahe, anzunehmen, dass irgendwo im Organismus atomarer oder in anderer Form aktiver Sauerstoff gebildet werde, und hierzu glaubte man die Fermente befähigt. Schönbein nahm die Bildung von Ozon an, das nach des grossen Forschers heute überwundener Vorstellung selbst atomarer, und zwar elektrisch negativ geladener Sauerstoff gewesen wäre, während nach der heute allgemein anerkannten Konstitutionsformel leicht ein aktives Sauerstoffatom aus dem Ozon O_3 abgegeben werden kann. Doch trifft die Annahme einer Ozonbildung allem Anschein nach nicht zu; es müsste sich dann doch das giftige und daher auch aus dem Grunde nicht ohne weiteres als physiologisches Hilfsmittel annehmbare Ozon nachweisen lassen, was nicht gelungen ist. Hoppe-Seyler glaubt an kräftige Reduktionsprozesse, analog denen des anorganischen Palladiumwasserstoffs, die imstande wären, das Sauerstoffmolekül zu atomarem und daher aktivem Sauerstoff zu spalten. Als Sauerstoffüberträger nimmt er leicht oxydable Stoffe von einfacher chemischer Struktur an. Moritz Traube hat in einigen Arbeiten gegen diese Theorie Stellung genommen und gefunden, dass bei der langsamen Oxydation leicht oxydierbarer Körper primär kein atomarer Sauerstoff gebildet wird. Traube nahm ferner an, dass bei den Oxydationen im Organismus Sauerstoff und Wasser in Reaktion

treten, und dass hierbei Wasserstoffsuperoxyd als Reduktionsprodukt molekularen Sauerstoffs $\begin{matrix} O & O—H \\ \| & \rightarrow | \\ O & O—H \end{matrix}$ entstünde, welches „katalytisch“ in atomaren Sauerstoff und Wasser zerlegt werden könnte. Dass solche „katalytische“ Wasserstoffsuperoxydzerleger (Katalasen) im Organismus vorkommen, hatte ja schon Schönbein gefunden, und dieselben, wie schon erwähnt wurde, in Beziehung zur Guajakbläuung gebracht. Loew, der auf Liebig's alte Katalasenerklärung durch „Molekularschwingungen“ zurückgreift und die Oxydationsvorgänge im lebenden Organismus auf ähnliche Weise zu deuten sucht, betrachtet dagegen als Hauptaufgabe des Fermentes „Katalase“ die Zerstörung des sich bei allen Oxydationsvorgängen bildenden, für die Gewebe nicht indifferenten Wasserstoffsuperoxyds. Dies ist jedoch eine Hypothese, die in keiner Hinsicht zu befriedigen vermag. Vorerst wäre zu erwarten, dass wenigstens der tierische Organismus in kürzester Zeit an Luftembolie zugrunde gehen würde; denn schon die minimalsten Spuren Tierblut (in geringerem Maasse auch Pflanzensaft) bedingen eine geradezu enorme Sauerstoffentwicklung. Eine Aufgabe der Katalase, wie sie Loew vorsieht, müsste daher geradezu als ein physiologisches Unding bezeichnet werden. Zudem hat man im lebenden Gewebe überhaupt kein Wasserstoffsuperoxyd nachweisen können, und zu Spuren von Wasserstoffsuperoxyd, die sich des Nachweises entziehen könnten, würde die vorhandene Menge an Katalase in keinem Verhältnis stehen. Die weitere Annahme, dass die Katalase die Aufgabe hätte, eine durch Wasserstoffsuperoxyd bedingte Oxydation des Gewebenährmaterials zu verhindern, ist demnach ebenfalls hinfällig. Raudnitz hält zwar noch an dieser Annahme fest, doch betrachtet er die Wasserstoffsuperoxydzersetzung nur als eine unwesentliche Reaktion. Als Bach, der ursprüngliche Hauptvertreter dieser sogenannten Schutzfunktionshypothese die zersetzende Wirkung der Katalase auf andere Peroxyde, die in lebenden Geweben vorkommen können, feststellen wollte, fand er, dass die Reaktion unterblieb, und dass die Katalase nicht imstande war, Äthylhydroperoxyd zu zersetzen. Er hat daher seine eigene Theorie später aufgegeben, und es erscheint demnach wenig wahrscheinlich, dass die Bedeutung der Katalase „in einer Beschleunigung des Peroxydzerfalls zu suchen ist“ (Woker, Katalyse 1914, Bd. 3). Ebenso unannehmbar sind aber die Hypothesen jener Autoren, die in der Katalase ein Reduktionsferment sehen, wie es Pozzi-Escot und

andere Forscher taten. Pozzi-Escot's Angabe, dass die Katalase auch den Schwefel zu Schwefelwasserstoff reduziere, ist von Bach und Chodat widerlegt worden. Diese Forscher nehmen ihrerseits an, dass die Katalase, gemäss der ursprünglichen Schönbein'schen Auffassung eine Rolle spiele bei den Oxydationsvorgängen in tierischen und pflanzlichen Geweben. Sie vermuten, dass sich das Ferment daselbst bildet durch Absorption von molekularem Sauerstoff durch bestimmte, Oxygenasen genannte, autoxydable Körper. Die Katalase würde demnach Peroxydnatur besitzen. Die Oxygenasen, selbst inaktiv, werden ihrerseits durch Peroxydasen aktiviert, die dann die Peroxyde zersetzen und daraus aktiven Sauerstoff freimachen. Dieser freie, atomare und aktive Sauerstoff soll dann gewisse vorhandene Körper zu oxydieren vermögen. Ein Überschuss an Oxygenasen würde der Pflanze schädlich sein, und nun wäre es Aufgabe der Katalase, dieses Plus an Peroxyden zu vermindern. Aus dem weiter oben angeführten Grunde (kein H_2O_2 im Organismus; s. S. 72, Mitte) fällt auch folgende Annahme dahin. Senter sieht nämlich in der Katalase ebenfalls ein Agens zur Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds, jedoch geschieht nach ihm die Zersetzung nicht lediglich, um die Wirkung des bei der Oxydation gebildeten Wasserstoffsuperoxyds zu eliminieren, dessen Giftigkeit nach Chodat nicht so gross ist, wie andere Forscher annehmen, sondern um das Wasserstoffsuperoxyd als Reaktionsprodukt auszuschalten und um dadurch den Gang der Reaktion zu erleichtern bzw. zu beschleunigen. Der gleiche Einwand, wie gegenüber den vorerwähnten Hypothesen, gilt auch der Ansicht Senters. Sie basiert auf der Haber-schen Autoxydationstheorie, der er folgendermaassen Ausdruck gibt: „Der Luftsauerstoff wird durch Vermittlung der Oxydasen auf die oxydierbaren Körper übertragen, wobei Oxyde und Wasserstoffsuperoxyd entstehen nach der Gleichung von Haber:

M + Sauerstoff + Wasser = MO + Wasserstoffsuperoxyd. Das Fortschreiten der Reaktion wird ermöglicht, indem das Wasserstoffsuperoxyd schnell entfernt wird, was entweder durch Übertragung auf andere oxydierbare Körper unter Vermittlung der Peroxydasen oder durch Zersetzung durch die Superoxydasen erfolgen kann. Die Möglichkeit der Übertragung von Sauerstoff durch Vermittlung von Peroxydasen in Anwesenheit von Superoxyden ist offenbar eine Frage der Geschwindigkeit der beiden Reaktionen — der Zersetzung der Peroxyde durch die Superoxydasen und der Übertragung des Sauer-

stoffs auf einen oxydierbaren Körper. Es wird im Laufe dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds durch Hämase unter Umständen langsam vor sich geht[1])". Soweit Senter's Angaben[2]). Eine ganz andere Funktion kommt der Katalase zu bei Palladin's Atmungstheorie; er hält sie für ein reduzierendes Agens besonderer Art, das die Pigmente, das „Phytohämatin", welches eine Sauerstoffreserve sein soll, zu reduzieren vermöchte. Palladin nimmt Analogien an zwischen der Katalasetätigkeit und der anaeroben Atmungsweise bei Hefen. Ferner sei erwähnt, dass von Engler und Weissberg die Theorie aufgestellt worden ist, dass die Katalase eine wichtige Rolle spiele bei der Chlorophyllassimilation. Gegen diese Ansicht spricht die Tatsache, dass auch chlorophyllfreie Blatteile und sonstige Gewebeteile mit Katalasewirkung gefunden wurden. — Weil die Katalase oft an fette Gewebe gebunden ist, glaubt Euler, der Katalase eine wichtige Rolle bei der Umsetzung der Fette zuschreiben zu dürfen. — Batelli und Lina Stern fanden, dass die Katalase inaktiv wird durch eine Antikatalase sowie durch Eisensalze bei Gegenwart von Sauerstoff; das inaktive Produkt nannten sie Oxykatalase. — Freedericksz, der diese Frage genauer nachprüfte, gibt an, dass pflanzliche Auszüge die Fähigkeit, Wasserstoffsuperoxyd zu zersetzen, ebenso schnell in Gegenwart wie in Abwesenheit von Sauerstoff verlieren; er hält die Bildung einer Oxykatalase für sehr zweifelhaft unter den Bedingungen, die Batelli und Lina Stern angeben. — Aus all den widersprechenden Auffassungen verschiedener Autoren geht hervor, dass gerade die Frage nach der physiologischen Bedeutung der als Oxydationsfermente bezeichneten Agentien noch sehr der genauesten Arbeit bedarf. Im Verlaufe meiner Untersuchungen konnte ich auch an dieser Frage nicht vorübergehen, und ich habe versucht, eine Erklärung der physiologischen Aufgabe der Oxydationsfermente zu geben. Meine hochverehrte Lehrerin, die während der Zeit meiner Laboratoriumstätigkeit mit der Abfassung des zweiten und dritten

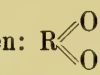
1) In seiner größeren Arbeit über die Hämase bezeichnet G. Senter diejenigen Enzyme, „die eine Blaufärbung von Guajaktinktur in Abwesenheit von Wasserstoffsuperoxyd hervorrufen, als α-Oxydasen, diejenigen, die diese Bläuung nur in Anwesenheit von Wasserstoffsuperoxyd hervorrufen, als Peroxydasen und die H_2O_2 zersetzenden Enzyme als Superoxydasen."

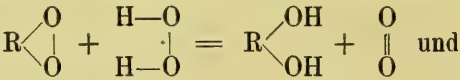
2) Über die Unterschiede und das gemeinsame Moment dieser Theorie mit der nachfolgend dargelegten neuen Ansicht siehe auch die vorläufigen Mitteilungen (in Zeitschr. f. allgem. Physiol. Bd. 16 Heft 3/4 S. 352—358. 1914).

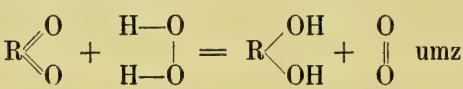
Bandes ihres Werkes „Die Katalyse“ beschäftigt war und grosses Interesse an den Ergebnissen meiner Arbeit hatte, machte mich auf eine in folgendem dargelegte einfache Lösung der verwickelten Verhältnisse der Oxydationsfermente aufmerksam. Nicht nur Oxydase und Peroxydase, die schon Chodat und Bach als prinzipiell zusammengehörend betrachteten, sondern auch die Katalase werden darnach in engste Beziehung zueinander gebracht, ja geradezu identifiziert, wenngleich nicht in derselben Weise wie dies von Schönbein und späteren Anhängern des unitarischen Gedankens geschehen ist. Die Katalasewirkung erscheint vielmehr nicht als die Ursache der Sauerstoffübertragung im Schönbein'schen Sinne, sondern die Wasserstoffsuperoxyd zerlegende und die Sauerstoff übertragende Wirkung entsprechen verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten **ein und desselben** wirksamen Prinzipes. Aus der Konkurrenz zweier möglichen Reaktionen erklären sich auch die scheinbar antagonistischen Wirkungen der Fermente. — Es war schon vorher erwähnt, dass nach unserer Ansicht die „Funktion der Katalase nicht in einer Beschleunigung des Peroxydzerfalls zu suchen ist“ (Woker, Katalyse, 1914, Band 3): Es kann behauptet werden, „dass die augenfällige Sauerstoffentwicklung aus Wasserstoffsuperoxyd, welche wir im Reagensglas beobachten, ein gänzlich unphysiologisches Phänomen ist, ein **Kunstprodukt**, das zu Rückschlüssen auf die natürliche Funktion der Katalase unter keinen Umständen berechtigt.“ Sagt doch auch J. Grüss (Biologie und Kapillaranalyse d. Enzyme, S. 82): „Der Fall ‚Katalase‘ mahnt, für eine Wirkung nicht immer gleich ein neues Enzym entdecken zu wollen. Noch aus einem andern Grunde erscheint mir das Enzym ‚Katalase‘ höchst hypothetisch. Bach und Chodat erklären die Oxydase für ein Peroxyd (mit der Bezeichnung Oxygenase). Ist das richtig, dann muss ein solcher Körper aus Wasserstoffsuperoxyd Sauerstoff freimachen.“

Dass dies in der Tat der Fall ist, mag die neue Theorie zeigen, nach der ein Peroxyd imstande ist, aus Wasserstoffsuperoxyd bei gegebenen Bedingungen Sauerstoff frei zu machen. Und wenn Grüss (S. 83) sagt: „Katalase kann nur als blosse Bezeichnung oder Umschreibung für die Zersetzung von Wasserstoffsuperoxyd gelten,“ so entspricht dies genau den Resultaten, zu denen meine unabhängig von den Grüss'schen Untersuchungen vorgenommene Arbeit geführt hat.

„Das Wasserstoffsuperoxyd, welches wir einem tierischen oder

pflanzlichen Saft hinzusetzen, ist nichts weiter als ein Reagens, das Eigenschaften einer in dem betreffenden Saft vorhandenen Substanz zur Äusserung bringt, die an der natürlichen Wirkungsstätte selbst infolge des Fehlens jenes Reagenses verborgen bleiben. Unter den Verbindungen, welche mit Wasserstoffsuperoxyd in Reaktion zu treten vermögen, kommt nun, besonders für die im Organismus tatsächlich gegebenen Verhältnisse wohl keiner Körperklasse eine solche Bedeutung zu wie den Peroxyden:  oder den isomeren Peroxydaten, Derivaten des Wasserstoffsuperoxyds bzw. Moloxyde: , die sich mit Wasserstoffsuperoxyd z. B. gemäss den Formeln:

 und

 umzusetzen vermögen.

Die ubiquitäre Verbreitung der „Katalasen“ würde dementsprechend nur als eine Folge der ubiquitären Verbreitung der Peroxyde in den Pflanzen und Tieren zu betrachten sein.“ (Woker, Katalyse III). Durch eine solche Auffassung ist nun, wie schon angedeutet, zugleich die Möglichkeit gegeben, die verwickelten Beziehungen zwischen Katalasen und Peroxydasen zu erklären. Auch mit den Peroxydasereaktionen steht es übrigens ähnlich, auch sie lassen sich als ein **Kunstprodukt** auffassen, jedoch folgt „im Gegensatz zu der Katalase die Peroxydase durchaus den im Organismus gegebenen Verhältnissen“ (Woker, Katalyse III). „Sie ist in Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd ein Modell der natürlichen Oxydasen, bei welchen nur an die Stelle des im Organismus fehlenden Wasserstoffsuperoxyds ein anderes Peroxyd oder Peroxydat tritt.“ Die aller Wahrscheinlichkeit nach sehr engen Beziehungen der Katalase und Peroxydase zu den Peroxyden im Organismus werden noch klarer, seit es Kastle und Loewenhardt und Ostwald gelang, die bekannte Guajakreaktion auch durch Peroxyde zu erhalten. Kastle und Loewenhardt, ferner Engler und Herzog glauben denn auch, dass gerade solche Peroxyde „die eigentlichen Träger der fermentativen Oxydationswirkung seien“ (Woker, Katalyse III). Völlig ungeklärt blieb aber auch nach der Auffassung dieser Autoren der eigentliche Mechanismus der Oxydationsreaktion; denn auch die Annahmen

Herzog's sowie Chodat's und Bach's treffen nicht das innere Wesen des Reaktionsverlaufes. Um zu der erwähnten Erklärung zurückzukehren, so haben nach Loew's Theorien das Protoplasma und die Fermente Aldehydcharakter. Ein aldehydartiger Körper nun, der als solcher keine Oxydationen bewirken kann, sei im Organismus in den Zellen zugegen, er sei die „Oxygenase" im Sinne von Chodat-Bach. Dieser Körper vermag durch die Zellwand hindurch in die Umgebung der Zelle zu diffundieren, z. B. auch in angrenzende Tracheen, Tracheiden, Gefässscheiden usw., selbst auch in Interzellularräume.

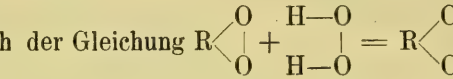
Ferner darf wohl angenommen werden, dass innerhalb der Zelle im Zellsaft Peroxyde vorhanden sind. Ein solches Peroxyd würde sich an den aldehydartigen Körper, die „Oxygenase", addieren können und mit ihm ein zweites schon reaktionsfähiges Peroxyd bilden können. Lässt man von aussen durch die Zellmembran einen leicht oxydabeln Körper (z. B. Pyrogallol) hindurchdiffundieren, so wird er unter dem Einfluss des Additionsproduktes, Oxygenase $\left(R-\overset{\overset{O}{/\!/}}{C}H\right)$ + Peroxyd $\begin{matrix} RO \\ | \; | \\ RO \end{matrix}$, in der Zelle zu braunem Purpurogallin oxydiert, eine Wirkung, die als „Oxydasereaktion" bezeichnet wird. Presssäfte und Auszüge aus pflanzlichen Gewebeteilen würden ebenfalls „Oxygenase" führen, die sowohl in die Wasserbahnen der Pflanze selbst, als auch in umgebendes Wasser einzudringen vermag. Durch eine mechanische Zerstörung der Zellmembran, z. B. durch Pressen kann aber auch die in den Zellen normalerweise eingeschlossene Direktoxydase frei werden. Doch tritt ihre Menge in Auszügen naturgemäss hinter der Peroxydasequantität, bei der die eine Komponente zellfremden Ursprungs ist, zurück. Peroxydasewirkungen treten hervor, wenn man zum wässrigen Extrakt der Pflanzenteile Wasserstoffperoxyd oder ein anderes Peroxyd hinzufügt. Es wird dasselbe in der gewöhnlichen Weise unter Aufspaltung der Doppelbindung der Aldehydogruppe addiert:

$$R-\overset{\overset{O}{/\!/}}{C}H + \begin{matrix} OH \\ | \\ OH \end{matrix} = R-CH\begin{matrix} \diagup O-OH \\ \diagdown OH \end{matrix}$$ (Woker, Katalyse III. 1914).

Dieses so entstandene Additionsprodukt vermag nun sehr kräftige Oxydationswirkungen hervorzubringen. Im Organismus aber hat man kein Wasserstoffsuperoxyd vorgefunden; an seine Stelle tritt irgendein anderes Peroxyd, das sich an den Aldehydkörper, die „Oxygenase",

anzulagern und mit ihr das zu starken Oxydationswirkungen befähigte Additionsprodukt, ein „sekundäres Peroxyd“ nach Engler's Terminologie, zu bilden vermag. Das durch die Anlagerung an die Aldehydgruppe gebildete neue Peroxyd vermag nun nach zweierlei Richtung zu wirken.

1. Als Katalase.

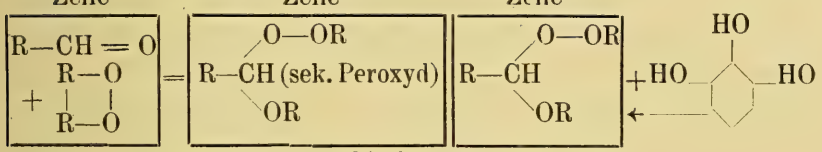
Nach der Gleichung  würde sich bei diesem Vorgang molekularer, also zu Oxydationswirkungen unfähiger, inaktiver Sauerstoff abspalten, und der ganze Vorgang entspricht nur den gewöhnlichen Katalaseerscheinungen. Hat also das Aldehydperoxyd nach seiner Entstehung nicht gleich Gelegenheit, irgendeinen im Organsaft sich vorfindenden, leicht oxydablen Körper zu oxydieren, so wird es durch den Wasserstoffsuperoxydeinfluss zerstört, molekularer Sauerstoff scheidet sich aus, und die sinnfällige Katalasereaktion tritt auf. In der Tat konnte ich bei vielen der von mir angestellten Versuche feststellen, dass das Peroxyd in dem Maasse, als es dem zerstörenden Einfluss des Wasserstoffsuperoxyds ausgesetzt bleibt, seine Fähigkeit, Sauerstoff zu übertragen, mehr und mehr einbüsst. Von den zwei miteinander konkurrierenden, nebeneinander hergehenden Vorgängen der Wasserstoffsuperoxydzersetzung und der Sauerstoffübertragung verläuft je nach den Bedingungen (aktivierende und paralysierende Begleitstoffe), der eine oder der andere schneller, und der schneller verlaufende behauptet das Feld, indem er das zur Verfügung stehende Peroxyd verbraucht, ehe der andere Zeit hat, sein Anrecht darauf geltend zu machen. Im allgemeinen tritt jedoch neben der Katalasewirkung Peroxydasereaktion hervor.

2. Als Peroxydase.

Peroxydase wird beobachtet, wenn ein leicht Sauerstoff an sich reissender Körper, Chromogen, vorhanden ist, der auf das gebildete Wasserstoffsuperoxydadditionsprodukt einzuwirken vermag. Geht diese Sauerstoffübertragung rasch vonstatten, so wird „Peroxydase“ vorgetäuscht; ist jedoch die diesen Prozess herabsetzende Umsetzung mit Wasserstoffsuperoxyd vorherrschend, dann hätte man die Erscheinung der „Katalase“. Der leicht oxydable Körper, den man in der Regel zur Erkennung der Peroxydase hinzuzugeben pflegt, ist, wie schon früher erwähnt, eine Guajakharztinktur oder besser

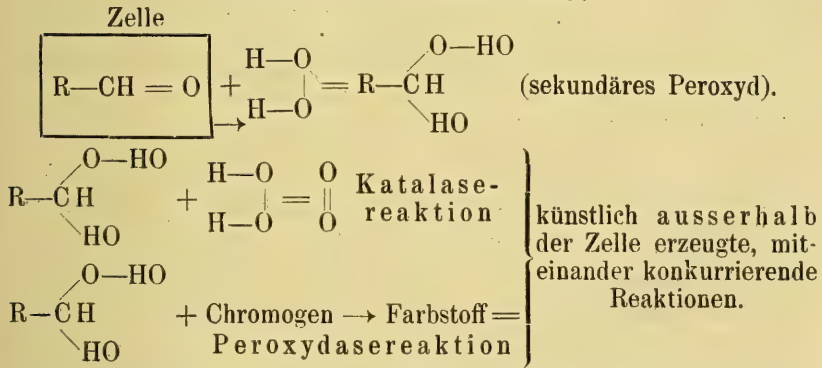
noch eine Benzidinlösung[1]). Die Reaktion gleicht in allen Punkten und Phasen derjenigen, die innerhalb der Zelle vor sich geht; nur ist eben dort kein Wasserstoffsuperoxyd vorhanden, und die Konkurrenz der Sauerstoff übertragenden und der Wasserstoffsuperoxyd zersetzenden Reaktion ist ausgeschaltet, da der Wasserstoffperoxydkatalyse ausserhalb keine Zersetzung des organischen Peroxyds entspricht. Die Sauerstoffübertragung geht daher im Innern unbehindert vonstatten. Demnach wäre also die Peroxydasereaktion ein künstliches Modell der natürlichen Oxydationsreaktion in den Gewebezellen. Die folgende Darstellung möge zur Klärung der komplizierten Verhältnisse dienen:

Oxydasereaktion in der Zelle.



= Direktoxydase.

Künstliche Reaktionen.



Wie vermag man nun die schon dargelegte Theorie mit dem über Katalase und Peroxydasen (Oxydasen) bekannten Tatsachenmaterial in Einklang zu setzen? — Die Konkurrenz der beiden als Peroxydase- und Katalasewirkung in die Erscheinung tretenden Reaktionen wird den Beobachtungen Wolfgang Ostwald's und Herlitzka's über gegenseitige Hemmungserscheinungen der ge-

1) Über andere geeignete Reagenzien, wie die Leukobase des Malachitgrüns, das Phenolphthalein, das Paraphenylendiamin, siehe die Literaturzusammenstellung.

nannten Fermentwirkungen ebensogut gerecht wie den damit scheinbar in Widerspruch stehenden Befunden Batelli's und Lina Stern's, die einen Parallelismus zwischen „Katalase- und Peroxydasegehalt" festgestellt haben. Ferner sprechen für die erwähnte Auffassung der Fermente als Kunstprodukte Loewenhardt's Ergebnisse über eine gleichsinnige Beeinflussung des oxydierenden wie des katalysierenden Enzyms durch Gifte und Temperaturerhöhung und meine eigenen in dieser Richtung angestellten Versuche, die ein gleichzeitiges Erlöschen beider Wirkungsarten bei genau derselben Temperatur (80° C.) ergeben haben. Auch die Auffassungen Engler's und Herzog's sowie Liebermann's, die mehr das chemisch-konstitutionelle des Reaktionsmechanismus betreffen, sind der neuen Meinung nicht entgegen. Selbst die zunächst stark widersprechend erscheinende Tatsache, „dass die Peroxydasewirkung völlig fehlen und das ‚Enzym' also nur wasserstoffsuperoxydzersetzende Eigenschaften zeigen kann, wie dies vor allem bei der Hefe Bach, Issajew und Neumann-Wender gefunden haben" (Woker, Katalyse), lässt sich dahin deuten, dass infolge irgendwelcher Bedingungen die Katalasereaktion bedeutend schneller verläuft als die Peroxydasereaktion, sodass vor deren merkbarem Einsetzen schon alles zur Verfügung stehende Wasserstoffperoxyd von der erstgenannten verbraucht ist. Es kann dabei das Überwiegen der „Katalasereaktion" durch die Gegenwart von spezifischen Beschleunigern oder durch die Abwesenheit von spezifischen verzögernden Agenzien dieser Reaktion, sowie auch durch das Fehlen von Beschleunigern der „Peroxydasereaktion" oder durch das Vorhandensein von diese letztere hemmenden Stoffen bedingt sein (Woker, Katalyse). „Schwieriger ist es, der Tatsache Rechnung zu tragen, dass man aus demselben Ausgangsmaterial wie dem Blut zwei Fraktionen von total verschiedener Wirksamkeit erhalten kann; doch wäre es nichtsdestoweniger möglich, dies entweder dadurch zu erklären, dass durch die Fraktionierung eine Trennung der beschleunigenden (oder hemmenden) Nebenstoffe der beiden in Betracht kommenden Reaktionen bewerkstelligt wird oder dass im Ausgangsmaterial zwei durch fraktionierte Fällung weiterhin separierbare, peroxydartige Körper vorliegen, von denen der eine rascher mit Wasserstoffperoxyd reagiert, während der andere mit Wasserstoffperoxyd nur langsam in Reaktion zu treten vermag, so dass die Sauerstoffabgabe an ein Chromogen das Feld behaupten kann" (Woker, Katalyse).

Diese letztere Annahme geradezu bestätigen würde ein Arbeitsergebnis Jorn's an Bakterien, wonach es eine wasserunlösliche α-Katalase von Nukleoproteidcharakter und eine wasserlösliche β-Katalase mit Albumosenstruktur geben soll. Das Analogon hierzu für die „Peroxydasen" fanden Moitessier, Lesser, Buckmaster, Czyhlarz und von Fürth in ihren Untersuchungen: eine thermolabile und eine thermostabile Peroxydase. Ein weiterer Einwand gegen die neue Theorie erfolgt von der rein chemisch-stöchiometrischen Seite her. Bekannte und bedeutende Forscher wie Senter, Faitelowitz, Euler, Issajew und auch Ostwald glauben annehmen zu müssen, dass die Wasserstoffsuperoxydzersetzung durch die „Katalase" wie die analoge Zersetzung durch Platin einem **mono**molekularen Verlauf entspricht, gemäss der Umsatzgleichung:

$$\text{Wasserstoffsuperoxyd} = \text{Wasser} + \text{Sauerstoff},$$

und dies würde der weiter oben entwickelten Formel widersprechen, nach welcher molekularer Sauerstoff entstehen soll. Die wichtige Tatsache jedoch, dass jegliche Übertragung von Sauerstoff bei der Wasserstoffsuperoxydzerlegung durch Katalase fehlt, während bei der analogen Platinkatalyse des Wasserstoffsuperoxydes nach Bredig und Müller von Berneck gewisse, durch atomaren Sauerstoff veranlasste Oxydationen vorkommen, hat jedoch die beiden Forscher Loewenhardt und Kastle veranlasst, eine Entwicklung molekularen Sauerstoffs gemäss der **di**molekularen Reaktionsgleichung:

$$2\ \text{Wasserstoffsuperoxyd} = 2\ \text{Wasser} + \text{Sauerstoff}$$

anzunehmen. In diesem Falle würde ein Widerspruch mit der hier neu vertretenen Reaktionsgleichung nicht vorliegen. Auch lässt sich kein weiterer Einwand gegen dieselbe aus dem zur Stunde vorliegenden Tatsachenmaterial vorbringen. Vom Standpunkt dieser Theorie aus rückt auch die alte Schönbein'sche Auffassung vom Zusammenhang der Katalase- und Oxydasewirkung in eine neue Beleuchtung. Oxydation findet nicht statt als Folge der katalytischen Wasserstoffsuperoxydzersetzung, wie dies Schönbein annahm, sondern die Wasserstoffsuperoxydzersetzung ist ein **un**physiologischer Nebenprozess, der mit dem oxydativen Hauptprozess ausserhalb der Zellen in Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd in Konkurrenz tritt und denselben sogar unter bestimmten Bedingungen völlig in den Hintergrund treten lässt. In den Zellen fällt mit der Abwesenheit des Wasserstoffsuperoxyds die mit der Oxydation konkurrierende Zersetzung desselben dahin, da die natürlichen Peroxyde, welche

hier die Stelle des Wasserstoffsuperoxyds vertreten, nicht zersetzbar sind. Eine physiologisch in Betracht kommende Katalase existiert daher als selbständiges Individuum nicht; sie ist und bleibt eine **künstlich erzeugte Erscheinung**, die Nebenwirkung eines oxydierenden Enzyms, für dessen Vorhandensein sie indirekt ein Reagens darstellt, ohne dass, wie dies Spitzer glaubte, bei der Kompliziertheit des ineinandergreifenden Mechanismus der fraglichen Reaktionen von einem Parallelismus die Rede sein kann. Nur in ihrer Eigenschaft als Reagens für das Vorhandensein eines fermentativen, oxydativen Prinzipes kommt demnach der Katalasewirkung eine Bedeutung bei den Oxydationsvorgängen im lebenden, tierischen oder pflanzlichen Organismus zu. Und wenn in den folgenden Kapiteln immer wieder von „Katalase“ und „Peroxydase“ die Rede sein wird, so ist darunter lediglich nur die künstliche, durch H_2O_2-Zusatz hervorgebrachte unphysiologische Reaktion zu verstehen. Interessant ist nun noch eine andere hier zu stellende Frage. Man hat gefunden, dass die Oxydationserscheinungen im Tierreich zum Teil an den roten Farbstoff des Blutes, das Hämoglobin, gebunden sind; ferner ist bekannt, dass das Hämoglobin chemisch verwandt ist mit dem grünen Farbstoff der Pflanzen, dem Chlorophyll. Diese ausserordentlich wichtige Entdeckung erbrachten die Arbeiten Hoppe-Seyler's, der zuerst das Phylloporphyrin darstellte, Tschirch's, der wichtige Beiträge lieferte über den Abbau des Chlorophylls, Hansen's, Schunck's und Marchlewski's und in letzter Zeit Willstätter's sowie einer Reihe anderer Forscher (Nenski, Sieber, Küster). Daraus ergibt sich die Frage: Sind die Oxydationserscheinungen der Pflanzen an das Chlorophyll gebunden? Die chemische Verwandtschaft beider Farbstoffe möge folgendes kleine Schema erläutern:

Hämoglobin Chlorophyll

Hämatin Globulin

2 Mol. Hämatoporphyrin

Mesoporphyrin——————Phylloporphyrin.

Die Frage hat deshalb für Botaniker und Zoologen eine grössere Bedeutung, weil ihre Bejahung eine weitere Stütze für die Genesis des Tier- und Pflanzenreiches aus einfachen gemeinsamen Grundformen darstellen würde. Ohne Rücksicht auf die hier aufgeworfene

Frage hat Freedericksz einer Oxydasewirkung des Chlorophylls sein Augenmerk geschenkt. Er stellte folgenden Versuch an:

Spinatblätter wurden zerkleinert und die erhaltene grüne Masse wurde mit 96%igem Alkohol behandelt. Nach einer halben Stunde wurde filtriert; das grüne Filtrat, das das Chlorophyll und eine gummiartige Substanz enthielt, wurde im Vakuum verdampft. Nachdem der Alkohol fast entfernt war, wurden die kleinen, mikroskopischen Chlorophyllkriställchen gereinigt und nochmals in Alkohol gelöst. Nach abermaliger Verdampfung blieb ein grüner Rückstand, dessen Wirkung auf Wasserstoffsuperoxyd untersucht wurde. Freedericksz gibt an:

1 ccm Sauerstoff entwickelt in:

2 Minuten	4 Minuten	15 Minuten	
00	00	00	erster Versuch
00	00	00	

mit 0,1 g erhitztem (bouillié) Chlorophyll + 10 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig, zweiter Versuch mit 0,1 g nichterhitztem Chlorophyll + 10 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig, und als Resultat findet er, dass weder erhitztes noch nichterhitztes Chlorophyll auf Wasserstoffsuperoxyd wirken. Es erscheint nicht unbedenklich, das Chlorophyll zweimal mit hochprozentigem Alkohol zu behandeln und diesen dann noch zu verdampfen, wenn auch im Vakuum — bei welcher Temperatur, wird nicht erwähnt —, da durch eine solch eingreifende Behandlung die so empfindlichen Fermente vernichtet werden. Das völlig negative Resultat würde dann schon allein aus der Methodik dieser Versuche erklärlich sein. Doch scheint auch bei anderen Versuchsbedingungen das Ergebnis ein negatives zu sein, wie meine später zu beschreibenden mikroskopischen Versuche zeigen werden. Für den genetischen Zusammenhang des Blut- und Blattfarbstoffs würde daher ihr fermentatives Verhalten keinen Anhaltspunkt liefern. Erwähnt sei beiläufig, dass neueste Arbeiten auch das Hämoglobin nicht als eine echte thermolabile Peroxydase erscheinen lassen. Es stellte sich dasselbe vielmehr als ein thermostabiler, d. h. kochbeständiger, oxydativer Katalysator dar.

Einwandfrei ist von Freedericksz die Frage, ob die „Katalase“ eine Rolle spiele bei der Chlorophyllassimilation, gelöst worden. Zu diesem Zwecke brachte er kleine Maispflänzchen unter zwei Glasglocken, von denen die eine mit einigen festen Stücken Kalilauge zur Absorption der Kohlensäure beschickt war; in dieser Glocke

konnte also keine Kohlensäureassimilation vor sich gehen. Beide Glocken standen drei Tage lang in direktem Sonnenlicht, dann wurde die Katalasemenge untersucht; sie stellte sich als annähernd gleich heraus. Freedericksz folgert aus seinem Versuch, dass die Katalase bei der Assimilation des Chlorophylls ohne Bedeutung bleibt.

In kurzen Zügen nur konnte der physiologischen Rolle der Hauptoxydationsfermente „Katalase, Oxydase, Peroxydase" gedacht werden. — Im Anschluss daran möge noch einiges zur Physiologie der Tyrosinase und „Reduktase" erwähnt sein. Oppenheimer sagt im Kapitel über die Tyrosinase: „Die Tyrosinase gehört zu den wenigen Oxydasen, bei denen man mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine physiologische Funktion schliessen kann. Sie steht nämlich in augenscheinlichem Zusammenhang mit der Entstehung der Pigmente, speziell der Melanine." Zu dieser Annahme berechtigt ihr Vorkommen im Tintenbeutel der Sepia, in Haut, Augen, Eiern, Schmetterlingspuppen, sodann in Pilzen, die besonders leicht schwarz anlaufen, in Kleie und in Rübensäften. Die Tyrosinase oxydiert, ist also ein typisches Oxydationsferment; der genauere Verlauf der Reaktion bedarf noch weitgehender Klärung.

Zur Physiologie der Reduktasen ist wenig zu sagen; interessant ist der zweifellos bestehende, aber ebenfalls noch wenig geklärte Zusammenhang zwischen reduzierenden und oxydierenden Enzymen. Ihre Fähigkeit, Nitrate zu Nitriten, ja selbst zu freiem Stickstoff zu reduzieren, gibt noch keine genaueren Anhaltspunkte über ihre physiologische Bedeutung.

Das Kapitel über die Physiologie der Oxydationsfermente kann mit vorliegendem nunmehr als abgeschlossen betrachtet werden und mit ihm zugleich der „Allgemeine Teil" dieser Arbeit. Der nun folgende zweite Hauptteil meiner Arbeit enthält meine eigenen praktischen Untersuchungen und zugleich die Antworten der bereits zu Beginn dieses Abschnittes gestellten Fragen.

III. Experimenteller Teil.

A. Vorversuche.

Kapitel 1. Erste Anfänge. Peroxydase der Milch.

Zu Anfang wurde ein Auslaugeversuch angestellt. Jüngere, mittelgrosse Blätter von Taraxacum officinale wurden mit einem

Wiegemesser fein gewiegt und dann mit physiologischer Kochsalzlösung übergossen. Die Lösung hatte die Konzentration von 7 pro Mill. Blattmasse mit Lösung wurden über Nacht sich selbst überlassen. Am nächsten Morgen wurden die Schnitzel mittels gewöhnlichem Glastrichter und Filtrierpapier vom Extrakt abfiltriert. Das wahrscheinlich durch die Anwesenheit oxydierter und oxydierender Substanzen stark braun gefärbte Filtrat wurde bis zur weiteren Verwendung in einer Glasstöpselflasche aufbewahrt. Inzwischen wurde ein weiterer Versuch mit Flieder (Syringa vulgaris) angestellt. Fliederblätter, Blüten und Knospen, ferner die grünen Stengel mit den Kelchen wurden je einzeln klein gewiegt, und jede der drei Massen wurde mit physiologischer Kochsalzlösung (7 pro Mill.) übergossen und unter einer Glasglocke über Nacht ausgelaugt. Die holzigen Stengel wurden ebenfalls gut zerkleinert und in einer Glasflasche, die einen festsitzenden Stopfen hatte, mit Kochsalzlösung bedeckt (bis zum Rand), auch unter der Glasglocke ausgelaugt. Um klarere Lösungen, die nicht durch oxydierte Substanzen braun gefärbt sind, zu erhalten, musste die Luft möglichst abgeschlossen werden. Eine Reduktion des Luftzutritts, wie sie durch Vollfüllen der Aufbewahrungsflaschen bis zum Rand und durch Überstülpen einer Glasglocke bewerkstelligt werden kann, erwies sich als unzureichend, um die Bildung der braunen Umsetzungsprodukte bis über die Ausführung der Versuche hinaus zu verzögern. Der Peroxydasenachweis sollte mit der Benzidinreaktion ausgeführt werden. Zu diesem Zwecke wurde zunächst vorhandenes Benzidin nochmals aus heissem Wasser umkristallisiert; von dem auf Tonfilter getrockneten Benzidin wurde eine 4 %ige und eine 2 %ige Lösung in 96 %igem Alkohol hergestellt. Ferner wurde mit E. Merck's reinem Wasserstoffsuperoxyd eine 3 %ige und eine 0,25 %ige Lösung desselben bereitet. Die Peroxydasenreaktion wurde zunächst an Milch studiert. Wilkinson und Peters, auch Teichert („Methoden zur Untersuchung von Milch und Molkereiprodukten" aus „Die chemische Analyse", Bd. 8—9. Friedrich Enke's Verlag, Stuttgart) geben folgende Vorschrift: „Zu 10 ccm der zu prüfenden Milch fügt man 2 ccm einer etwa 4 %igen (1 g in 25 ccm) alkoholischen Benzidinlösung hinzu, dann 2—3 Tropfen Essigsäure, welche Menge zur Gerinnung der Milch hinreichend ist, und schliesslich 2 ccm einer 3 %igen Wasserstoffsuperoxydlösung. Bei ungekochter Milch tritt sofort deutliche Blaufärbung ein. Es ist ratsam, die Lösung des Wasserstoffsuperoxyds an der Wandung des schräg ge-

haltenen Reagenzglases hinunterfliessen zu lassen, anstatt sie mit der Milch zu mischen. Milch, die bis 78° C. oder darüber erhitzt worden ist, bleibt unverändert.“ Nach diesem Verfahren wurde Kuhmilch untersucht und sodann der pflanzliche Taraxacumblätterauszug in gleicher Weise behandelt. Schon bei einigen Tropfen Wasserstoffsuperoxyd wurde eine tiefblaue Farbe erhalten, ein Beweis für die Anwesenheit der „Peroxydase“ im Pflanzensaft. Ein Verfahren, dem angegebenen ähnlich, nur mit anderen Konzentrationen der Agenzien, beschreibt Rothenfusser. Mit Milch sowohl als auch mit Taraxacumauszug erhielt ich eine schöne kornblumenblaue Farbe, jedoch war die Reaktion schwächer als beim ersten Versuch nach Wilkinson und Peters. Ebenfalls weniger scharf war die Reaktion nach dem Verfahren von Storch. Storch benutzt dabei zur Oxydation nicht Benzidin, sondern das ebenfalls leicht oxydable p-Phenylendiamin, $C_6H_4\langle^{NH_2}_{NH_2}$, und gibt folgende Konzentrationen an: „5 ccm der zu untersuchenden Milch werden in ein Reagenzgläschen gebracht; darauf wird ein Tropfen einer 0,2%igen Wasserstoffsuperoxydlösung aus einem Tropffläschchen sowie danach zwei Tropfen einer 2%igen Lösung von p-Phenylendiamin zugesetzt. Färbt sich nun nach dem alsbaldigen Umschütteln die Milch intensiv blau, so ist sie nicht höher als bis auf 78° C. erhitzt oder gar nicht erhitzt gewesen. War dagegen die Milch auf über 80° gebracht worden, so behält sie ihre weisse Farbe.“ Der Auszug der Syringablätter wurde mit Glastrichter und Filtrierpapier filtriert; dabei wurde bemerkt, dass der durch den Luftabschluss klar gebliebene Saft nachträglich beim äusserst langsamen Filtrieren noch braun wurde. Um auch diese Oxydationen zu vermeiden, wurden die Auszüge aus Syringablüten und -stielen durch ein Leinentuch gepresst und die rasch gewonnenen, klaren Säfte in Glasstöpselflaschen aufbewahrt. Diese rasche Gewinnung der Auszüge hat sich als ein gutes Verfahren erwiesen, das ich bei allen folgenden Versuchen beibehalten habe und nach Möglichkeit zu verbessern suchte, indem ich mein Hauptaugenmerk darauf richtete, in möglichst kurzer Zeit eine maximale Extraktion zu erzielen. Ich ging daher, wo es die Menge des zur Verfügung stehenden Materials irgend erlaubte, dazu über, die Zerkleinerung statt mit dem Wiegemesser mit der Fleischhackmaschine vorzunehmen. Durch Vorversuche überzeugte ich mich davon, dass bei dem so zerkleinerten Material nach 1/4 Stunde schon die Hauptmenge, nach

1/2 Stunde nahezu alle überhaupt extrahierbare Peroxydase und Katalase in die physiologische Kochsalzlösung übergegangen war. Durch diese Abkürzung der Extraktionszeit wurde sowohl die Oxydation der Säfte wie die bakterielle Zersetzung — zwei Faktoren also, die für meine Untersuchung als Hauptfehlerquellen in Betracht kamen — auf ein Minimum reduziert. Durch den Zerkleinerungsvorgang als solchen konnten allerdings die Fermente eine Schädigung erfahren. Da eine Vermeidung dieser Fehlerquelle, die, nach der Stärke der Wirkung der erhaltenen Fermentextrakte zu schliessen, nicht sehr erheblich zu sein scheint, notwendigerweise die vorhin erwähnten beiden anderen Fehlerquellen mit sich bringt, und da mir ein mechanischer Angriff auf das Ferment weniger gefährlich erschien als ein chemischer, so habe ich dem erwähnten Extraktionsmodus vor allen anderen Möglichkeiten den Vorzug gegeben. Zudem erwies es sich als unmöglich, innerhalb von Zeiträumen, in denen die bakterielle Zersetzung noch nicht sehr erheblich war, aus intaktem Pflanzenmaterial nachweisbare Peroxydase- oder Katalasemengen durch Wasser zu extrahieren. So war aus Pelargoniumstielen nach 2 Tagen noch keine nachweisbare Spur der fraglichen Fermente in das umgebende Wasser übergegangen.

Ebenso wie bei den „Peroxydasen" sollte auch eine kurze Vorpraxis in das Wesen der Katalase einführen.

Anmerkung zum Kapitel über Peroxydase der Vorversuche.

Auch die Fähigkeit der Peroxydase, auf α-Naphthylamin einzuwirken, wurde zu ihrer qualitativen Bestimmung nutzbar gemacht. Mit Kuhmilch wurde folgender Versuch angestellt: 2 ccm ungekochter Kuhmilch wurden mit 2 ccm α-Naphthylamin und 2 ccm Benzidin und 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd (3 %) versetzt und im Wasserbade auf 45 ° C. erwärmt. Es zeigte sich hierbei nur eine schwach rötliche Färbung, also geringer „Peroxydasengehalt"; bei einem zweiten Versuch wurden 10 ccm Milch mit nur 1 ccm α-Naphthylamin und 1 ccm Benzidin und 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd versetzt und ebenfalls im Wasserbade bei einer Temperatur von 45 ° C. gehalten. Diesmal wurde eine schöne rotviolette Lösung erhalten: ein Beweis für die Anwesenheit von oxydierenden Fermenten. Dieses für die Milch recht brauchbare Verfahren wurde nun auf Pflanzenauszüge angewendet. Es stellte sich jedoch heraus, dass es für diesen Zweck

nicht wohl anwendbar ist wegen der oft recht stark hervortretenden Eigenfarbe der Pflanzensäfte. Die Farbe der Säfte verdeckt oft die eigentliche Oxydationserscheinung, und besonders bei rötlichen Säften würde eine Erkennung der Oxydation nicht wohl möglich sein.

Kapitel 2. Katalase. Blutversuch.

Um eine deutliche Katalasewirkung kennen zu lernen, wurde ein Versuch mit dem hierfür klassischen Objekt, dem Blut, angestellt. 0,25 ccm Blut wurden aus der Fingerbeere entnommen und mit physiologischer Kochsalzlösung auf 25 ccm aufgefüllt. Die Katalasebestimmung wurde nach den Angaben von Adolf Jolles ausgeführt. Jolles schreibt vor: „10 ccm der Blutlösung werden mit 30 ccm der Wasserstoffsuperoxydlösung versetzt bei ca. 15° C., d. h. bei Zimmertemperatur, durch 2 Stunden stehengelassen, hierauf wird mit Salzsäure (10 ccm konz. Salzsäure, spez. Gew. 1,18) angesäuert und allmählich unter Umschwenken Jodkalilösung (20 bis 25 g in 10%iger Jodkalilösung) hinzugefügt, wobei sofort eine Jodausscheidung entsteht; man lässt eine Stunde stehen und titriert das Jod mit Thiosulfatlösung in bekannter Weise zurück. Die Differenz zwischen dem so gefundenen Wert und dem ursprünglichen Titer der Wasserstoffsuperoxydlösung gibt die Menge Wasserstoffsuperoxyd an, welche von der angewendeten Blutlösung — 0,01 ccm — zersetzt wurde; die Resultate haben wir stets auf 1 ccm Blut bezogen.“ Wichtig ist dabei, dass das Blut frisch ist; bei längerem Stehen desselben wird die Katalase teilweise zersetzt, eine Beobachtung, die ich bei meinen Pflanzensäften zur Genüge bestätigen konnte. „Als Bezeichnung ist vorgeschlagen, die Anzahl von Grammen Wasserstoffsuperoxyd, welche 1 ccm Blut unter den angegebenen Bedingungen: 0,01 ccm Blut auf 10 ccm verdünnt, 30 ccm 1% Wasserstoffsuperoxyd, ca. 15° C., Dauer 2 Stunden — zersetzt, Katalasenzahl zu benennen.“ Diese für die Tierkatalase gültige Methode sollte nun auf die Pflanzenauszüge übertragen werden. Angewendet wurde E. Merck's reinstes 30%iges Wasserstoffsuperoxyd (Perhydrol), dessen Wirkungswert in 1%iger Lösung ich zunächst auf jodometrischem Wege feststellte. Das ausgeschiedene Jod wurde mit Normal-Thiosulfatlösung zurücktitriert, wobei ich 15,9 ccm Natriumthiosulfat verbrauchte. Jolles schreibt vor, $^1/_{10}$ normale Natriumthiosulfatlösung zu nehmen; da aber nach Jolles ungefähr 25 ccm KJ-Lösung (10%) genommen werden sollen und sich bei den im Vergleich zum Blut katalase-

ärmeren Pflanzensäften sehr viel Jod abscheidet, würde man zu grosse Mengen der 1:10 normalen Natriumthiosulfatlösung verbrauchen; deshalb benutzte ich direkt Normalthiosulfatlösung. Auf diese Weise habe ich auch die Katalasenzahl meines Blutes bestimmt und so zuerst eine der typischsten quantitativen Katalasebestimmungsmethoden kennen gelernt. — Nach dem Jolles'schen Verfahren wurden nun die einzelnen Auszüge der Teile von Syringa auf Katalase untersucht. Der Saft wurde dabei auf $^1/_{10}$ verdünnt, im übrigen jedoch Jolles' Vorschrift innegehalten. Es ergab sich:

Syringa vulgaris.

Blätterauszug: Angew. 1 ccm Saft + 9 ccm Wasser + 30 ccm 1 % Wasserstoffsuperoxyd. — Zurücktitriert: mit 16,3 ccm Natriumthiosulfat.

Da der Wirkungswert des Wasserstoffsuperoxyds allein 15,9 ccm Natriumthiosulfat entsprach, so würden danach die Blätter keine Katalase enthalten (15,9 minus 16,3).

Blütenauszug: Angew. dasselbe, nur wurde mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. — Zurücktitriert: mit 15,05 ccm Natriumthiosulfatlösung.

Differenz (15,9—15,05) bleibt positiv, also ist Katalase vorhanden.

Blütenstiel- und Kelchauszug: Angew. dasselbe. — Zurücktitriert: mit 15,4 ccm Natriumthiosulfat, also Katalase vorhanden.

Holzauszug: Angew. das gleiche. — Zurücktitriert: mit 15,65 ccm Natriumthiosulfat, also ist Katalase vorhanden.

Taraxacum officinale.

Blätterauszug: Angew. dasselbe. — Zurücktitriert: mit 16,15 ccm Natriumthiosulfat, das bedeutet keine Katalase.

Die Titrationen wurden langsam und vorsichtig vorgenommen; gegen Ende der Reaktion wurde stets nur tropfenweise Natriumthiosulfat zugegeben, da bekanntlich die Entbläuung der Jodstärke einer gewissen Zeit bedarf. Aus diesen Ergebnissen war es nun möglich, die Katalasenzahlen der Syringaorgane zu berechnen. Der Blütenauszug (10 ccm) wurde mit 13,5 ccm Natriumthiosulfat zurücktitriert; die Differenz ist: 15,9 — 13,5 = 2,4 ccm. — Es war dies eine neue Probe mit unverdünntem Pflanzensaft. 2,4 ccm ist die Menge Thiosulfat, die der durch die Katalase zersetzten Menge Wasserstoff-

superoxyd entspricht. Es lässt sich die Katalasenzahl berechnen: 1 ccm $^1/_{10}$ norm. Natriumthiosulfat = 0,0017 ccm Wasserstoffsuperoxyd, 1 ccm norm. Natriumthiosulfat = 0,017 ccm Wasserstoffsuperoxyd, 2,4 ccm norm. Natriumthiosulfat = 0,017 · 2,4 = 0,0408 ccm H_2O_2 bei 10 ccm Pflanzenauszug. Auf 1 ccm bezogen würde die Katalasenzahl der Fliederblüten 0,00408 sein. Die Katalasenzahlen der übrigen Pflanzenauszüge, bezogen auf 1 ccm, würden sich berechnen:

Taraxacum officinale.

Blätter: —

Syringa vulgaris.

Blätter: —

Blüten: 0,00408.

Blütenstiele: 0,0085.

Holz: 0,00425.

Die Katalasenzahlen der nach meinem Auslaugeverfahren hergestellten Pflanzenauszüge sind demnach sehr gering im Vergleich zum tierischen Blut. — Ausser dieser jodometrischen Katalasenbestimmung gibt es noch ein zweites indirektes Katalasenbestimmungsverfahren. Vom Auszug der grünen Syringablütenstiele wurden 10 ccm mit Wasserstoffsuperoxyd zusammen in ein sogenanntes Gärungsröhrchen gebracht; es entwich eine gut messbare Menge Sauerstoff. Diese Beobachtung führte zu näherem Studium der zweiten, volumetrischen Katalasebestimmung. Nach diesem Verfahren wird die Menge Sauerstoff, welche bei der Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds entsteht, direkt und die Katalase somit indirekt gemessen. Koenig schreibt darüber: „Hierzu benötigt man ein Gärungsröhrchen, welches ungefähr 20 ccm Flüssigkeit aufnehmen kann und dessen inwendiger Durchmesser 1 cm beträgt. Der geschlossene Arm soll ungefähr 15 ccm fassen. Wenn man den kugelförmigen Raum in dem geschlossenen Arm vernachlässigt, so kann man das gebildete Gasvolumen bequem nach der Länge in Millimetern ablesen. In das Gärungsröhrchen bringt man 5 ccm einer 1%igen Wasserstoffsuperoxydlösung und 15 ccm der zu untersuchenden Milch, schüttelt gut um und lässt bei 22—30° C. stehen. Nach 2 Stunden wird die gebildete Sauerstoffmenge abgelesen. 100 g guter, frischer Handelsmilch sollen innerhalb 2 Stunden höchstens 110 mg Wasserstoffsuperoxyd zerlegen, während dementsprechend das Gasvolumen in dem Gärungsröhrchen höchstens etwa 25 mm beträgt.“ Nach diesen Angaben wurde der Auszug der grünen Syringablütenstiele

auf Katalase geprüft und nach Verlauf von 2 Stunden eine Gasentwicklung von 10 ccm festgestellt. Es war nun also jodometrisch sowohl als auch volumetrisch bei dem Stielauszug die Anwesenheit von Katalase erwiesen worden. Es möge diesem Kapitel noch ein nach beiden Verfahren ausgeführter Katalaseversuch an Rosskastanienblättern hinzugefügt werden:

1. Volumetrische Methode: 5 ccm des abgepressten Saftes wurden im Gärungsröhrchen mit 5 ccm 1%iger Wasserstoffsuperoxydlösung versetzt. Nach 2 Stunden hatte sich eine 11 mm, nach 24 Stunden eine 40 mm Rohrlänge entsprechende Sauerstoffquantität entwickelt.

2. Jodometrische Methode: a) Benutzt wurden 10 ccm des unverdünnten Pflanzensaftes; zurücktitriert wurde mit 13,6 ccm Natriumthiosulfat (normal); ferner b) benutzt 10 ccm des auf $^1/_{10}$ verdünnten Saftes. Zurücktitriert mit 14,6 ccm Natriumthiosulfat.

Die Katalasenzahl beim unverdünnten Saft würde 0,039 sein, die des verdünnten 0,022.

Beide Bestimmungsweisen ergaben ein positives Resultat, und es ist erwiesen, dass die Rosskastanienblätter eine nicht unerhebliche Menge Katalase besitzen. — Peroxydase und Katalase waren nunmehr in ihren Hauptreaktionen bekannt; es galt nun, auch das Wesen der „Reduktase“ kennen zu lernen.

Kapitel 3. Reduktaseversuche.

Zum Kennenlernen der Reduktasereaktionen wurde als Versuchsobjekt wiederum Milch benutzt. Die Untersuchung wurde nach Angaben Barthel's ausgeführt, welcher folgende Vorschrift gibt: „10 ccm der zu untersuchenden Milch werden mit 0,5 ccm der bereits besprochenen, formalinfreien Methylenblaulösung versetzt, mit einigen Kubikzentimetern flüssigen Paraffins überschichtet und in ein Wasserbad von 40—45° C. gestellt. Die Zeit, in der die Entfärbung vor sich geht, wird notiert.“ Dieser Vorschrift entsprechend wurden 10 ccm des Auszuges der Syringablütenstiele mit rund 0,5 ccm einer ganz empirisch hergestellten Methylenblaulösung versetzt. Zum Sterilhalten und um Rückoxydationen zu vermeiden, wurde der Luftzutritt durch Aufschichten von einigen Kubikzentimetern flüssigen Paraffins abgeschlossen. Das so beschickte Reagenzgläschen wurde in ein 40° C. warmes Wasserbad gebracht; es wurde jedoch auch nach längerer Zeit keine Reduktion des Methylenblaus beobachtet. Die

Syringablütenstiele würden demnach keine auf diesem Wege nachweisbare Reduktasequantitäten besitzen. — Um nicht mit empirischen Lösungen arbeiten zu müssen, wurde eine Methylenblaulösung von bekannter Konzentration hergestellt. 0,0210 g feste Methylenblausulfosäure wurde in 10 ccm Wasser gelöst und 1 ccm dieser Lösung auf 100 ccm mit Wasser aufgefüllt. Von dieser zweiten Lösung wurde abermals 1 ccm auf 10 ccm mit Wasser aufgefüllt, so dass jetzt drei verschieden konzentrierte Methylenblaulösungen zur Verfügung standen von den Konzentrationen 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000. An einem Rosskastanienblätterauszug untersuchte ich die Brauchbarkeit dieser Lösungen. Der Auszug der Rosskastanienblätter wurde zu diesem Zwecke auf 1000 ccm verdünnt. 1 ccm des so verdünnten Pflanzensaftes wurde mit 1 ccm der auf 1 : 100 verdünnten Methylenblaulösung und ein weiterer Kubikzentimeter Saft mit 5 ccm der auf 1000 ccm gebrachten Farblösung versetzt. Von der verdünntesten Methylenblaulösung mussten aber ausserdem noch eine grosse Zahl von Tropfen zugesetzt werden, um die Wirkung des reduzierenden Fermentes zu übersteigen, d. h. um eine eben bleibende Bläuung des Saftes zu erreichen. Aus diesem Grunde wurde die auf 1 : 1000 verdünnte Farblösung als eine zu verdünnte ausgeschaltet. Bessere Resultate wurden erhalten mit den übrigen Konzentrationen, worauf später näher eingegangen werden soll.

Von den Voruntersuchungen hinweg führt diese Betrachtung zum nächsten Kapitel, zu den eigentlichen Experimenten und Ergebnissen vorliegender Arbeit.

B. Hauptversuche und Ergebnisse.

Bereits in der Einleitung waren die Fragen angeführt worden, die Richtung und Aufgabe vorliegender Arbeit bestimmten. Um diese Kardinalsätze sollen sich, in der angegebenen Reihenfolge, auch meine Experimente gruppieren.

Kapitel 1. Bestimmungsmethoden der Oxydationsfermente.

In den Vorversuchen wurde die „Peroxydase“ durch die Benzidinreaktion, die „Katalase“ auf zweierlei Weise, jodometrisch und volumetrisch, nachgewiesen; zur Erkennung der Reduktase wurde die Methylenblaureduktion benutzt.

a) Reduktase.

Fussend auf den Erfahrungen der Vorversuche wurde eine Methylenblaulösung empirisch so weit verdünnt, dass eine Reduktion durch die Pflanzenreduktase erwartet werden konnte. Versuche wurden angestellt mit Kuhmilch, den Auszügen aus Taraxacumblättern und aus verschiedenen Organen von Syringa. Je 2 ccm Milch bzw. Pflanzensaft wurden mit 2 ccm der empirischen Methylenblaulösung versetzt, mit Paraffin abgeschlossen und im Wasserbad auf 45° C. erwärmt. Nach Verlauf einer halben Stunde stellte sich ein hellblauer Farbton ein, der sich auch nach längerer Zeit nicht änderte. Die anfangs gelblichen Pflanzensäfte hatten nunmehr folgende Farben angenommen:

Taraxacumblätter	blaustichiges Grün
Syringablätter	reingrün
Syringablüten	blaugrün
Syringablütenstiele . . .	blaugrün (mehr blau)
Syringaholz	tiefgrün (blauer Schein).

Offenbar war in allen Proben Reduktasewirkung vorhanden, denn die erhaltenen Farben waren wesentlich verschieden von der des Kontrollgläschens, wenngleich die Eigenfarbe der Säfte sehr störend wirkte. — Der Versuch wurde unter gleichen Bedingungen wiederholt, nur war die Methylenblaulösung aufs Doppelte verdünnt. Nach einer halben Stunde ergaben sich nunmehr folgende Farbentöne:

Milch	hellblau
Taraxacumblätter	hellgrün
Syringablätter	reingrün
Syringablüten	blaugrün
Syringablütenstiele	grünblau
Syringaholz	hellblau.

Beim Vergleich mit der Kontrolle war Reduktasewirkung deutlich zu erkennen. Beide Versuche ergaben ein übereinstimmendes Resultat und bewiesen zugleich die Anwesenheit einer reduzierenden Substanz. Bezüglich der quantitativen Bestimmung sei schon an dieser Stelle bemerkt, dass aus den verschiedenen Farbtönen die Menge des Fermentes abgeschätzt werden kann, dass aber nur ein geübtes Auge fähig sein wird, die feinen Farbennuancen zu unterscheiden, die zudem noch bei den einzelnen Pflanzensäften variieren.

Im vorliegenden Falle könnte man bei den Blättern von Taraxacum auf ziemlich viel „Reduktase“ schliessen (für Syringa würde sich bezüglich der Fermentmenge die angegebene Reihenfolge ergeben, bei der die Syringablätter am meisten, das Syringaholz am wenigsten „Reduktase“ enthalten würde). — Bei beiden Versuchen wirkte die Eigenfarbe des Pflanzensaftes sehr störend; möglichst farblose Säfte zu erhalten, habe ich daher angestrebt. — Inzwischen wurde versucht, auf eine neue Weise die Quantität der „Reduktase“ zu bestimmen, nach einem Verfahren, das ich die „gravimetrische“ Reduktasenprobe nennen möchte. Die Reduktase vermag nicht nur dem Pflanzensaft zugesetzte organische Substanzen zu reduzieren, sondern auch, wie schon im „Allgemeinen Teil“ erwähnt, anorganische Stoffe, z. B. Nitrate, Nitrite, ferner Silbersalze. Die Fähigkeit, Silber abzuscheiden, sollte für eine gravimetrische Reduktasebestimmung nutzbar gemacht werden. Zu diesem Zwecke wurden sechs vorher genauest gewogene Uhrgläschen folgendermaassen beschickt: je 1 ccm des betreffenden Pflanzensaftes, je 1 ccm Ammoniak, je 1 ccm Natronlauge, je 1 ccm Silbernitrat. Die Gläschen wurden sodann sich selbst überlassen. — Bei einer vorher im Reagenzglas angesetzten Probe wurde unter schwachem Erwärmen das ganze Silber in Form eines schönen, festen Silberspiegels erhalten, von dem man die Flüssigkeit einfach abgiessen konnte. Es lag die Vermutung nahe, dass sich das Silber unter dem Einfluss eines reduzierenden Agens auch bei gewöhnlicher Temperatur in den Uhrgläschen als Silberspiegel abscheiden würde; man hätte dann die Lösung abgiessen, die Gläschen nach vorsichtigem Abspülen trocknen und mit dem erhaltenen Silber wiegen können; aus der jeweiligen Menge an ausgeschiedenem Silber hätte sich dann ein Rückschluss auf die vorhandene Fermentmenge ziehen lassen. Eine Fällung des Silbers erfolgte zwar, aber nicht in der Form eines Silberspiegels, sondern als einfacher Niederschlag von meist wohl durch den Eiweissgehalt des Auszuges bedingter flockiger Beschaffenheit; und auch bei Anwendung etwas erhöhter Temperatur war das Resultat ein negatives. Wollte man dennoch eine auch jetzt noch wohl mögliche quantitative Fermentbestimmung ausführen, so müsste man im Niederschlag eine Trennung des Silbers von den mitgerissenen Eiweissstoffen usw. (bei höherer Temperatur sind es mehr) durchführen. Das würde aber, zusammen mit den anderen notwendigen Operationen (das Bringen des Niederschlages auf ein quantitatives Filter, das Aus-

waschen, Trocknen, Filterveraschen und Wägen des Silbers in der Oxydform), eine solche Menge Arbeit bedeuten, dass eine für meine Versuche notwendige rasche Quantitätsbestimmung der „Reduktase" auf diesem Wege, selbst wenn er sonst gangbar gewesen wäre, ausgeschlossen erschien. Ich habe daher, und weil noch andere Bedenken (z. B. die fällende und damit verändernde Wirkung des Silberkations auf das kolloidale Ferment) im Wege standen, auf den weiteren Ausbau dieser Methode verzichtet. Bessere Resultate wurden mit Hilfe kolorimetrischer Bestimmungsverfahren erzielt. Zunächst sei ein Verfahren erwähnt, das ich als „Verdünnungsmethode" bezeichnen möchte. — Der durch das Ferment zu reduzierende Farbstoff war ebenfalls das Methylenblau. Der Gang der Bestimmung war der folgende: Zwei Reagenzgläschen wurden mit gleichen Mengen Farblösung beschickt; in das eine wurde der zu untersuchende Pflanzensaft, in das zweite eine gleiche Menge Wasser gegeben. Durch die Reduktase wird nun das Methylenblau mehr oder weniger reduziert, und die Lösung erscheint heller. Nach einer bestimmten Zeit wird dem Kontrollgläschen so viel Wasser, am einfachsten aus einer exakt graduierten Bürette, hinzugefügt, bis es den Farbenton der Reduktase enthaltenden Probe angenommen hat. Die hierzu erforderliche Menge Wasser dient als Vergleichsmaass für die vorhandene Reduktasequantität, da naturgemäss um so mehr Wasser zur Kontrolle hinzugefügt werden muss, je stärker die Reduktasewirkung während einer bestimmten, natürlich immer gleichen Versuchszeit ist. Diese Bestimmungsart ist eine indirekte, aber im Prinzip wohl brauchbar; praktisch erwies sich jedoch die Reduktasebestimmung auf diese Weise als schwierig ausführbar, weil die Nuancenempfindlichkeit des menschlichen Auges im Blau am geringsten ist. Durch Ersatz des blauen Farbstoffes durch eine andere leicht in eine Leukobase übergehende Substanz liesse sich diesem Übelstand abhelfen. Immerhin lassen sich auch mit Methylenblau durch längeres Üben leidlich richtige, für die relative Vergleichsbestimmung genügende Einstellungen erreichen. — Es sei als Erläuterungsbeispiel hier ein an einem Rosskastanienblätterauszug angestellter Versuch angeführt. Vom Auszug wurden verschiedene Versuchsverdünnungen hergestellt, und zwar 1 : 100, 1 : 50, 1 : 30 und 1 : 10. Die Verdünnung 1 : 100 erwies sich für die Reduktion als zu schwach wirksam. Zu der Verdünnung 1 : 50 wurden 2 ccm Methylenblaulösung (früher erwähnte Lösung 1 : 100) zugegeben; die Lösung war

im Vergleich zu einer Kontrolle bald deutlich heller geworden. Noch besser brauchbar erwies sich die Verdünnung 1 : 30 [1]), der die gleiche Menge Farblösung (1 : 100) zugesetzt wurde. Die Farblösung im Kontrollgläschen musste mit 1 ccm Wasser — langsam und tropfenweise zugesetzt — verdünnt werden, um Farbengleichheit herzustellen. Um ein Vergleichsmaass zu haben, könnte man die Zahl „1" (1 ccm aufgefülltes Wasser), bei der gleichen Saftverdünnung 1 : 30, der Methylenblaukonzentration 1 : 100, als Einheit festsetzen und die hierauf bezogenen Werte, d. h. die in jedem Fall für die Erzielung der Farbengleichheit verbrauchte Zahl von Kubikzentimetern Wasser, direkt als „Reduktasenzahl" eines Saftes bezeichnen.

Ausser den schon erwähnten Übelständen wirkte bei Anwendung dieser „Verdünnungsmethode" die offenbar durch vorhandene Eiweisskörper bedingte Trübung sehr störend. Um dieses Hindernis zu beseitigen, wurde versucht, auch im Kontrollgläschen eine Trübung zu erzielen. Benutzt wurde hierzu eine 3%ige Gelatinelösung. In das Kontrollgläschen, das 1 ccm dieser Gelatinelösung enthielt, mussten bei einem Versuch mit einem auf 1 : 30 verdünnten Auszug aus Rosskastanienblüten noch 2,8 ccm Wasser bis zur Farbengleichheit zugegeben werden. Bei einem Versuch mit einer Verdünnung von 1 : 50 wurden 2 ccm Gelatine zugesetzt; die Kontrolle musste dann bis zur Farbengleichheit noch mit 3,1 ccm Wasser aufgefüllt werden. Bei diesen und ähnlichen Versuchen zeigte es sich, dass zwar durch die so erzeugte künstliche Trübung das Bestimmungsverfahren besser geworden war, aber die charakteristische Farbennuance des Saftes auf diesem Wege im Kontrollglas nicht erhalten werden konnte. Deshalb wurde noch eine weitere Abänderung versucht, die darin bestand, dass das Kontrollgläschen mit dem inaktivierten Pflanzensaft selbst aufgefüllt wurde. Dies brachte aber eine neue Komplikation mit sich. Es war unbedingt nötig, den für die Auffüllung bereiteten Pflanzensaft vorher zu erhitzen, um die Fermente vollständig unschädlich zu machen. Der Saft wurde dann noch filtriert, und die auf diese Weise erhaltene durchscheinende Lösung, die noch genügend charakteristische Pflanzenfarbstoffe enthielt, wurde ohne Zusatz von Gelatine zum Auffüllen

1) Die Verdünnung 1 : 10, zu der ebenfalls 2 ccm der Farblösung (1 : 100) gegeben wurden, war dagegen nicht geeignet, da bei dieser Konzentration die grüne Eigenfarbe des Saftes zu sehr störte.

des Kontrollgläschens verwendet. Diese Neuerung war zugleich auch die letzte Möglichkeit, das Verfahren noch mehr zu verbessern. Unter Einhaltung aller angegebenen Bedingungen wurden jetzt verschiedene Bestimmungen ausgeführt, und das Verfahren kann wenigstens dort in Betracht kommen, wo es sich um eine rasche Orientierung über den „Reduktasegehalt" eines Pflanzenauszuges handelt. Da jedoch scharfe Einstellungen schwierig sind, so versagt auch diese Methode für feine Fermentdifferenzen.

An dieser Stelle sei noch eine Versuchsserie erwähnt, die mit einem Auszug aus weissen Rosskastanienblüten angestellt wurde: 20 ccm des auf 1 : 10 verdünnten Saftes wurden im Wasserbade ½ Stunde lang auf 93° C. gehalten und dann filtriert. Folgende zwei Versuchsreihen wurden nun angesetzt:

Erste Reihe. a) 5 ccm nichterhitzter Pflanzensaft (1 : 10) + 5 ccm Methylenblau (1 : 25).

b) 5 ccm erhitzter Pflanzensaft (1 : 10) + 5 ccm Methylenblau (1 : 25).

c) 5 ccm Wasser + 5 ccm Methylenblau (1 : 25).

Zweite Reihe. a) 5 ccm nichterhitzter Pflanzensaft (unverdünnt) + 5 ccm Methylenblau (1 : 25).

b) 5 ccm erhitzter Pflanzensaft (unverdünnt) + 5 ccm Methylenblau (1 : 25).

c) 5 ccm Wasser + 5 ccm Methylenblau (1 : 25).

Die Reagenzgläschen, in denen die Versuche beider Reihen ausgeführt wurden, verblieben 1 Stunde lang im Wasserbade von 45° C.; sodann blieben sie 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Darnach wurden die Kontrollgläschen mit dem abgekochten Saft aufgefüllt.

Auffüllung der Probe der ersten Reihe. Die Farbe der Lösung im Gläschen mit nicht erhitztem Saft war durch die Einwirkung der „Reduktase" heller geworden als die der beiden anderen. Die Probe mit erhitztem Saft wurde nun langsam mit ebenfalls erhitztem Safte aufgefüllt. Als hiervon 18,3 ccm zugegeben waren, stimmte der Helligkeitsgrad beider Farben überein. Bei 20,3 ccm Zugabe war die nicht erhitzte Lösung deutlich dunkler; die Verdünnungsgrenze war also überschritten. Nimmt man den Mittelwert 19,3 ccm an, so hätten demnach 19,3 ccm erhitzten filtrierten Saftes zugegeben werden müssen, um Farbengleichheit zu erzielen.

Da in den angewandten 5 ccm der auf 1 : 10 verdünnten Pflanzenlösung 1/2 ccm Pflanzenauszug vorhanden war, erschien es praktischer, auf 1 ccm zu berechnen. 1/2 ccm Auszug entsprach 19,3 ccm Auffüllsaft; 1 ccm Auszug würde demnach 38,6 ccm entsprechen. Die Zahl 38,6 könnte man in Anlehnung an Jolles' Katalasenzahl die „Methylenblaureduktasenzahl" nennen.

Auffüllung der Probe der zweiten Reihe. Die zweite Reihe wurde nicht weiter fortgeführt, da sich zeigte, dass unverdünnte Säfte mit dem Methylenblau zu verschiedene Mischfarben gaben, die künstlich nicht wohl hergestellt werden können, es sei denn, dass man den Saft verschiedenen sicherlich schädigenden Operationen unterwirft.

Obschon das neue Reduktase-Bestimmungsverfahren für biologische Zwecke anwendbar erschien, wurden die Untersuchungen in der angegebenen Richtung doch fortgesetzt. Zunächst kam ein anderer Farbstoff, der Indigo, der sich ebenso wie Methylenblau zur Erkennung von Reduktionen eignet, in Anwendung. Von der durch Kahlbaum-Berlin in den Handel gebrachten fertigen Indigolösung wurde eine Verdünnung 1 : 50 hergestellt und diese zur Untersuchung eines Auszuges aus Blüten der Pfingstrosen (Päonien) verwendet. Zwei Uhrgläschen wurden mit je 2 ccm Pflanzensaft beschickt. Tropfenweise wurde in jedes Indigolösung von verschiedener Konzentration zugegeben; die Farbtropfen, die der Reduktase führende Schälcheninhalt entfärbte, wurden gezählt und die zur Entfärbung verbrauchte Zeit notiert.

Blüten der weissen Pfingstrose. 1. Schälchen + Indigolösung 1 : 50: schon der erste Tropfen wurde nicht entfärbt.

2. Schälchen + Indigolösung 1 : 100: die ersten Tropfen wurden fast momentan entfärbt; beim sechsten Tropfen dauerte die Entfärbung 10 Sekunden. Vom achten Tropfen an war im Gläschen eine deutliche blaue Grundfarbe wahrnehmbar, doch wurde der einfallende Tropfen noch schwach entfärbt; die Grenze der Reduktasewirkung schien erreicht.

Blüten der roten Pfingstrose. 1. Schälchen + Indigolösung 1 : 50:

erster Tropfen wird entfärbt (1 Min.),
zweiter Tropfen wird entfärbt (3 Min.),
dritter Tropfen wird nicht mehr entfärbt.

Bei allen Versuchen wurde, um Täuschungen durch die Eigenfarbe des Saftes auszuschliessen, zugleich auch ein Kontrollgläschen angesetzt, das Pflanzensaft enthielt und mit der entsprechenden Menge Wasser verdünnt wurde. Auch mit dieser einfachen Bestimmungsart lassen sich gute Vergleichswerte erreichen. Eine weitere Aufgabe war es, herauszufinden, welche der beiden blauen Farbstofflösungen für die Reduktasebestimmung die geeignetere wäre. Zugleich wurden (Vor)versuche angestellt mit anderen zu Leukoverbindungen reduzierbaren Farbstoffen, und zwar an dem besonders reduktasereichen Untersuchungsobjekt, der Kuhmilch. Benutzt wurde rote Lackmuslösung (bereitet nach Kubel-Tiemann, Kahlbaum-Berlin), alizarinsulfosaures Natrium (eine empirisch hergestellte Lösung, an Farbe möglichst der Lackmuslösung gleich), Neutralrot (empirische Lösung) und Fliesspapierstreifchen getränkt mit Indigosulfosäure. Als fünfte Farblösung käme noch eine Lösung von Krokonsäure in Betracht. Zu je 5 ccm ungekochter Kuhmilch wurden gegeben:

1. 1 ccm rote Lackmuslösung,
2. 1 ccm der Lösung des alizarinsulfosauren Natriums,
3. 1 ccm Neutralrotlösung,
4. ein Streifen Indigoblaupapier.

Die vier Gläschen wurden im Wasserbade 4 Stunden lang bei 40—45° C. gehalten, es zeigte sich darnach eine deutliche Farbenänderung bzw. eine beginnende Entfärbung.

Glas 1 war hellviolett,
„ 2 „ bläulichrosa,
„ 3 „ reinrosa,
Nr. 4 „ teilweise entfärbt.

Nach diesem Versuch scheint die Indigosulfosäure das empfindlichste Reagens zu sein; es wurde deshalb mit Milch und Indigofarbstreifen eine „Tüpfelmethode“ ausprobiert. Eine Anzahl Farbstreifen wurden auf eine Glasplatte gelegt, die auf weissem Fliesspapier lag. Zunächst wurden Versuche mit trockenen und mit nassen Streifchen angestellt. Der trockene Streifen erwies sich als besser; denn wurde bei einem mit Wasser angefeuchteten Streifen ein Tropfen Milch zugesetzt, so lief die Milch rasch auseinander und drang weit ins Papier hinein. Die Grenze des Wirkungsfeldes der Reduktase war dann verschwommen. Bei einem trockenen Streifen dagegen bleibt der Milchtropfen kugelig, breitet sich kurze Zeit ein

wenig aus, und ein scharfer „Reduktasenrand“ bleibt sichtbar. Mit Milch wurden Versuche angestellt, bei denen der Milchtropfen deutlich reducierte; es entstand um den Tropfen eine hellere bis farblose schmale Zone. Mit den Auszügen aus den roten und weissen Pfingstrosen wurde in gleicher Weise „getüpfelt“, es zeigte sich auch hier deutliche Reaktion. Die grösseren und helleren Flecken liessen vermuten, dass der rote Saft mehr reduzierende Fermente enthielt als der weisse. Selbst mit dem doppelt verdünnten Auszuge war die Reaktion gut erkennbar. Trotz dieser anscheinend günstigen Ergebnisse erwies sich die „Tüpfelmethode“ als vollkommen unsicher, da eine zur Kontrolle angestellte Tüpfelprobe mit destilliertem Wasser allein auf Wegwaschen des Farbstoffes beruhende Erscheinungen zeigte, die von einer Reduktion des Farbstoffes kaum zu unterscheiden waren. Eine Tüpfelmethode auf anderer Basis zeitigte dagegen brauchbarere Resultate. Bei diesem Verfahren wurde ein Tropfen einer Indigolösung von bestimmter Konzentration auf eine Porzellanplatte gebracht und hierzu tropfenweise Pflanzenauszug zugesetzt. Bestimmt wurde dabei in umgekehrter Weise die Zahl der zur Reduktion erforderlichen Tropfen Pflanzensaft und die bis zur Entfärbung verstreichende Zeit. Es wurde eine auf 1 : 500 und eine auf 1 : 1000 verdünnte Indigolösung hergestellt und zu je einem Tropfen dieser Farblösungen ein Tropfen unverdünnten Auszuges der roten Pfingstrosen gegeben. Die Indigolösung 1 : 1000 wurde fast momentan entfärbt, die Farblösung 1 : 500 erst nach zirka 3 Minuten. Nebenher wurden folgende Kontrollen, den Verdünnungen entsprechend, angesetzt:

1. Wasser + Indigo,
2. Saft + Wasser.

Wurde der Pflanzensaft auf 1 : 10 verdünnt, so entfärbte er die verdünntere Farblösung noch, die stärker konzentrierte nicht mehr. Am geeignetsten scheint eine Saftverdünnung von 1 : 5 und eine Indigolösung von 1 : 500 zu sein. Bei allen nach dieser Angabe ausgeführten Reduktasebestimmungen wurden stets mindestens drei Tropfen Farblösung auf die Platte gebracht und stets eine Kontrolle mit Wasser und Saft ausgeführt. Neben diesem „Porzellanplattenverfahren“ wurde bei fast allen Untersuchungen, die ich über die Reduktasewirkung bei Pflanzen anstellte, noch das „Tropfenverfahren“ ausgeführt, bei dem, wie vorhin erwähnt, die Farblösung in 2 ccm Pflanzenauszug eingetropft wurde.

Nunmehr standen zwei neue Verfahren zur Bestimmung der Reduktase zur Verfügung, die wenigstens einen Vergleich des Wirkungswertes verschiedener Säfte ermöglichten. Um diesen relativen Werten für den Gehalt an reduzierenden Fermenten in den Pflanzenauszügen bestimmteren Ausdruck zu geben, war es notwendig, die Wirkungen irgendeines reduzierenden Stoffes als Norm aufzustellen. Die Reduktionswirkung frischer, ungekochter Milch als Vergleichsmaass zu benutzen, verbietet sich wegen des schwankenden Reduktasegehaltes der Milch. Die reduzierende Wirkung anorganischer Stoffe, deren es mehrere geeignete gibt, als Norm aufzustellen, wurde unterlassen, da den Fermenten möglichst ähnliche, also wenigstens organische Substanzen verwendet werden sollten. Als geeignet erschien daher die reduzierende Wirkung einer getrennt aufbewahrten Glukose- und Alkalilösung von bestimmter Konzentration, und zwar wurde eine Traubenzuckerlösung von 1 : 1000 und eine 1 % ige Natriumhydroxydlösung gewählt. 1 ccm dieser Zuckerlösung und 1 ccm Natronlauge gemischt reduzierte neun Tropfen einer Indigolösung von 1 : 50. Die reduzierende Wirkung der Pflanzenauszüge wurde nun mit dieser Glukosewirkung bzw. mit deren Maass, der verbrauchten Tropfenzahl, verglichen.

Soll an dieser Stelle schon das Ergebnis mitgeteilt werden, so kann gesagt werden: Nach vielen Versuchen wurden für die Bestimmung der Reduktasemenge zwei Verfahren gefunden, die, bei Sauerstoffabschluss ausgeführt, brauchbar zu sein scheinen, und ferner wurde erkannt, dass als Normalwirkung die Reduktionsfähigkeit einer 1 : 1000 Traubenzuckerlösung (1 ccm) und Alkali (1 ccm) festgesetzt werden kann.

b) Peroxydase.

Bereits im „Allgemeinen Teil“ vorliegender Arbeit wurde erwähnt, dass für die Ermittlung der „Peroxydasen“ die Guajakharz- und Benzidinreaktion mit Vorteil angewendet werden. Im Kapitel 1 der Vorversuche wurde ergänzend noch die Reaktion mit p-Phenylendiamin hinzugefügt. Für den qualitativen Nachweis sind diese Reaktionen, besonders die Benzidinprobe, genügend und können nicht leicht durch bessere ersetzt werden. Für die Quantitätsbestimmung jedoch fehlt bis dato, abgesehen von Chodat's und Bach's Überführung des Pyrogallols in Purpurogallin, jegliches Verfahren. Gute, rasch ausführbare Quantitätsbestimmungen aufzufinden, schien daher besonders erstrebenswert zu sein. Ähnlich der Re-

duktasenprobe wurde folgender Versuch angestellt: In ein Uhrgläschen wurden 1 ccm Buchenblätterauszug und $^1/_2$ ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig gegeben, rasch gemischt und vom Gemisch wurde sofort ein Tropfen auf gewöhnliches weisses Filtrierpapier gebracht und hierzu wiederum rasch ein Tropfen der früher schon erwähnten 4 %igen alkoholischen Benzidinlösung gesetzt; es bildete sich ein schöner blauer Flecken, ein Beweis für die Anwesenheit der „Peroxydase". Wurde der Pflanzenauszug auf 1 : 10 verdünnt, so war der Farbflecken nur noch schwach sichtbar. Ein gleicher Versuch wurde mit Levkojenblüten angestellt. Die Blüten der weissen Levkoje bewirkten eine raschere Blaufärbung als der Auszug aus Buchenblättern, die Blüten der roten Levkoje wiederum eine raschere Färbung als die der weissen. Es war demnach offenbar schon eine Möglichkeit, die relativen Fermentquantitäten abzuschätzen, vorhanden. Auf Grund dieser Versuche sollte ein Verfahren ausgearbeitet werden, bei dem die Zeit des Farbeneintrittes und die Verdünnung, bis zu welcher noch eine Reaktion beobachtet werden kann, als Vergleichsmaass dient. Eine Versuchsreihe möge hier angeführt sein, bei der wie folgt verfahren wurde: Es wurde je 1 ccm steigender Verdünnung der Pflanzenlösung mit 1 ccm einer 1 %igen Wasserstoffsuperoxydlösung auf einem Uhrgläschen gemischt. Von diesem Gemisch wurde unmittelbar nach seiner Herstellung stets mit der gleichen Tropfpipette ein Tropfen auf ein Stück Filtrierpapier gebracht und, nachdem er sich dort zu einer Kreisfläche von ca. $1^1/_2$ cm Durchmesser ausgebreitet hatte, ein Tropfen der 4 %igen alkoholischen Benzidinlösung in das Zentrum des Kreises gegeben und sofort die Zeit abgelesen. Die eintretende Blaufärbung wurde im durchfallenden und im auffallenden Lichte beobachtet und in beiden Fällen die bis zum Eintritt der Färbung verstreichende Sekundenzahl notiert. Es kam zu dem Versuch der Auszug aus den roten Levkojenblüten in folgenden Verdünnungen zur Anwendung: 1 : 5, 1 : 10, 1 : 20, 1 : 30 und 1 : 40. Von da an wurde immer das Doppelte der vorhergegangenen Verdünnung hergestellt, und diese Reihe wurde bis zu der Verdünnung von 1 : 1310720 fortgesetzt. Es ergaben sich für den Eintritt der Blaufärbung folgende Zeiten:

Verdünnung 1 : 5 Durchsicht: — Aufsicht: 1 Min.
Verdünnung 1 : 10 Durchsicht: — Aufsicht: 2 Min.

ein blauer Ring. Diese beiden Verdünnungen wurden mit destilliertem Wasser hergestellt, alle folgenden jedoch mit physiologischer Koch-

salzlösung, um auch hier den natürlichen Bedingungen näher zu kommen.

Verdünnung 1 : 20	Durchsicht: —	Aufsicht: 4 Min. (blauer schwacher Ring).
Verdünnung 1 : 30	Durchsicht: —	Aufsicht: 6½ Min. (blauer Ring).
Verdünnung 1 : 40	Durchsicht: —	Aufsicht: 5¼ Min.
Verdünnung 1 : 80	Durchsicht: 7 Min.	Aufsicht: 9½ Min.
Verdünnung 1 : 160	Durchsicht: 8 Min.	Aufsicht: 10 Min.
Verdünnung 1 : 320	Durchsicht: 8 Min.	Aufsicht: 9 Min.
Verdünnung 1 : 640	Durchsicht: 5½ Min.	Aufsicht: 7½ Min.
Verdünnung 1 : 1280	Durchsicht: 5¼ Min.	Aufsicht: 6½ Min.
Verdünnung 1 : 2560	Durchsicht: 4½ Min.	Aufsicht: 6 Min.
Verdünnung 1 : 5120	Durchsicht: 3 Min.	Aufsicht: 5 Min.
Verdünnung 1 : 10 240	Durchsicht: 2½ Min.	Aufsicht: 4¼ Min.
Verdünnung 1 : 20 480	Durchsicht: 2 Min.	Aufsicht: 4 Min.
Verdünnung 1 : 40 960	Durchsicht: 2 Min.	Aufsicht: 5 Min. (unsicher).
Verdünnung 1 : 81 920	Durchsicht: 2 Min.	Aufsicht: 5 Min.
Verdünnung 1 : 163 840	Durchsicht: 2 Min.	Aufsicht: 5 Min.
Verdünnung 1 : 327 680	Durchsicht: 2 Min.	Aufsicht: 4½ Min.
Verdünnung 1 : 655 360	Durchsicht: 2 Min.	Aufsicht: 5 Min.
Verdünnung 1 : 1 310 720	Durchsicht: 2 Min.	Aufsicht: 5 Min.

Von der Verdünnung 1 : 20480 an zeigt diese Tabelle einen merkwürdig gleichartigen Reaktionsverlauf, eine Tatsache, auf die noch näher eingegangen werden soll. Zwischen die Verdünnung 1 : 160 und 1 : 320 wurde ein Versuch mit Benzidin allein eingeschaltet, also ohne Pflanzenauszug; es zeigte sich keine Blaufärbung, die von einer etwaigen Selbstoxydation des Benzidins herrühren könnte. Alle Färbungen bis zur Verdünnung 1 : 160 beruhen auf Fermentwirkung. Trägt man nun in einem Koordinatensystem die Konzentrationen auf der Abszisse, die Zeiten des Farbeneintrittes auf der Ordinate ab, so erhält man eine eigenartige Linie, die bei der Verdünnung 1 : 160 ihren Kulminationspunkt erreicht und von hier an bis zur Verdünnung von 1 : 20480 ziemlich gleichmässig fällt. Das letzte Stück der Linie bis zur Verdünnung von 1 : 1310720 bildet eine gerade Linie, die lediglich bei der Verdünnung 1 : 327680 eine Abweichung zeigt, was wohl auf einen Fehler in der Zeitablesung zurück-

zuführen sein dürfte. Einige Worte seien noch angefügt zur Erklärung der dieses Verhalten veranschaulichenden Kurve (s. Abb. I S. 224).

Erklärung der Kurve.

Das auffällige Verhalten der Farbeneintritte in der Tabelle und der eigentümliche Verlauf der graphisch dargestellten Kurve zwangen dazu, eine Erklärung für diese Erscheinung zu suchen. Der erste, aufsteigende Teil der Linie besagt offenbar, dass, wie dies zu erwarten war, mit zunehmender Verdünnung Gehalt und Wirkung der „Peroxydase" geringer wird; infolgedessen nimmt die Zeit bis zum Eintritt der Bläuung zu. Der zweite, absteigende Teil der Linie erweckt demgegenüber den Eindruck, als ob mit fortschreitender Verdünnung der „Peroxydasegehalt" wiederum zunähme, denn die Zeit bis zum Eintritt der Bläuung nimmt ab. Der dritte Teil der Kurve endlich würde besagen, dass mit noch weitergehender Verdünnung der „Peroxydasegehalt" weder ab- noch zunimmt, sondern konstant bleibt, denn die Zeit des Farbeneintrittes bleibt konstant. Wie ist dies paradoxe Verhalten zu erklären? Offenbar handelt es sich nicht um die Wirkung eines „Fermentes" (Peroxydase), sondern um diejenige mindestens zweier in ihren Wirkungen entgegengesetzter „Fermente", derart dass die Reaktion des einen durch die Wirkungsweise des anderen gehemmt wird. Nach dem Verlauf der Kurve zu schliessen, würde also der „Peroxydase" ein reduzierendes „Ferment" entgegenarbeiten. Mit zunehmender Verdünnung tritt Hand in Hand mit der Abnahme der Peroxydasewirkung die Reduktasewirkung zunächst mehr und mehr hervor und dürfte im aufsteigenden Teil der Kurve für die unverhältnismässig starke Abnahme der Peroxydasewirkung beim Verdünnen verantwortlich sein. Der Überschuss an Peroxydase braucht infolge seiner sukzessiven Verminderung immer mehr Zeit zur Farbreaktion. Bei der Verdünnung 1 : 160 erreicht die Reduktasewirkung dem Anschein nach ihr Maximum, die Peroxydasewirkung infolgedessen ihr Minimum. Mit fortschreitender Verdünnung wird nun aber auch der Gehalt an Reduktase so herabgemindert, dass ihre Wirkung der Peroxydase gegenüber nicht mehr von Belang ist; der Farbeneintritt erfolgt deshalb wiederum rascher, der Peroxydasegehalt nimmt scheinbar zu, wie dies der zweite, abfallende Teil der Kurve darstellt. Von der Verdünnung 1 : 20480 an würde der dritte Teil der Kurve beginnen. Sowohl für die Durchsicht wie für die Aufsicht verläuft die Linie mit einer einzigen Ausnahme von

hier an in gerader Richtung weiter. „Peroxydase“ und „Reduktase“ scheinen daher von 1 : 20480 an keine Wirkung mehr zu besitzen. Die Kurve ist zur Geraden geworden, welche die Selbstoxydierung des Benzidins zur Darstellung bringen dürfte. In der Tat konnte gefunden werden, dass bei der Selbstoxydation des Benzidins in der Durchsicht nach 2 Min., in der Aufsicht nach 5 Min. eine Blaufärbung eintritt. Zugleich lehrte diese Versuchsreihe, dass ein Bestimmungsverfahren der Peroxydase rein chemisch betrachtet, möglich ist, wenn man die Zeit des Farbeneintrittes und den Grad der Verdünnung berücksichtigt. Doch erschien namentlich unter den Bedingungen jener ersten (an einige Tage gestandenen Extrakten ausgeführten) Versuche durch die Komplikation von seiten der Reduktase der biologische Wert einer solchen Peroxydasebestimmung ohne gleichzeitige Berücksichtigung des Reduktasegehaltes der Säfte (sowie des Gesamtbildes der Kurve) zum mindesten fraglich. Nur der zeitliche Eintritt der Reaktion bei unverdünnten, frischen Säften (Presssäfte) sowie die Intensität der erhaltenen Bläuung hätte ein einwandfreies Bild des wahren (vom Gehalt an Fermenten, Beschleunigern und Hemmungskörpern abhängigen) Peroxydasewirkungswertes des pflanzlichen Säftestroms ergeben. Im Bestreben, das oben skizzierte Verfahren zu verbessern, wurde nun zunächst, ähnlich wie bei der Reduktase, versucht, die oxydierende Wirkung irgendeiner Substanz als Norm aufzustellen. Als geeignet schienen mir vornehmlich möglichst einfach konstituierte Stoffe zu sein, dies um so eher, als sich mehrere Angaben in der Literatur finden, so in Oppenheimer, spezieller Teil (1909) S. 348, wonach es sich bei den Oxydasen „in manchen Fällen um einfachste anorganische Katalysatoren vor allem Mangan- und Eisenoxydulsalze“, oder (ebenda S. 349) um „die Natriumsalze organischer Säuren“ (Weinsäure, Zitronensäure, Glukuronsäure) zu handeln scheint. Zunächst wurden Versuche mit anorganischen Substanzen angestellt. Erwähnt sei folgende Versuchsreihe:

1 ccm einer empirischen Chlorkalklösung wurde mit 1 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1% gemischt (dabei zeigte sich starke katalytische Sauerstoffentwicklung), vom Gemisch wurde ein Tropfen auf Fliesspapier gebracht und ein Tropfen Benzidin (4%, alkohol.) zugegeben; erst nach längerer Zeit erfolgte eine Oxydation. Chlorkalk war demnach auszuschalten. Deshalb wurde ein weiterer Versuch angestellt mit einer organischen Substanz, und zwar mit Weizen-

mehl, das, wie bereits bekannt, auch für die Katalase gute Vergleichsmaasse abgibt. 1 g Weizenmehl wurde in 10 ccm Wasser aufgeschwemmt und gleichmässig suspendiert. Es wurde eine Verdünnung von 1 : 10 hergestellt; die Blaufärbung trat ein:

1. Verdünnung 1 : 10	Durchsicht: 1,20 Min.	Aufsicht: 2 Min.
2. Verdünnung 1 : 10	Durchsicht: 45 Sek.	Aufsicht: 1½ Min.
3. Verdünnung 1 : 10	Durchsicht: 45 Sek.	Aufsicht: 1½ Min.
4. Verdünnung 1 : 10	Durchsicht: 1,5 Min.	Aufsicht: 1½ Min.
5. Verdünnung 1 : 10	Durchsicht: 45 Sek.	Aufsicht: 1 Min.

Der Farbeneintritt ist demnach beim Mehl, wie die Tabelle erkennen lässt, ein bedeutend rascherer als bei der anorganischen Verbindung, und ausserdem zeigt die Tabelle, dass, wie bei der „Katalase", so auch bei der „Peroxydase" des Mehles der an der Reaktionszeit gemessene Wirkungsgrad konstant bleibt. Die Tabelle weist für die Aufsicht dreimal die Zeit 1½ Min. auf, und der Mittelwert der beiden abweichenden Zeitangaben ist ebenfalls 1½ Min. Für die Durchsicht wurde dreimal 45 Sek. beobachtet. Doch ist die Reaktion immer noch eine viel zu langsame und daher für Vergleiche ungünstig. Aus diesem Grunde wurde wiederum auf ein anorganisches Salz zurückgegriffen, und zwar auf das Natriumpersulfat, welches fast momentane und sehr kräftige Reaktionen ergab und sich bis zu einem gewissen Grade als Vergleichssubstanz benutzen liess. Folgende Tabellen geben die angestellten Versuche wieder:

Ein Tropfen einer 10 %igen Natriumpersulfatlösung mit einem Tropfen Benzidin 4 %ig alkohol. ergab eine momentane Blaufärbung von ausserordentlicher Intensität. Ein Tropfen einer 1 %igen Lösung mit Benzidin ergab fast momentane Blaufärbung. Ein Tropfen einer 1/100 %igen Lösung des Natriumpersulfats ergab mit Benzidin nach gut 3 Sek. eine Blaufärbung. Verdünnung 1 : 200 ergab Blaufärbung nach 1½ Sek., Verdünnung 1 : 400 nach ca. 2 Sek., Verdünnung 1 : 800 nach 3 Sek. Obgleich diese Tabelle zeigt, dass die Reaktion mit Natriumpersulfat sehr rasch vor sich geht und daher zur Benutzung geeignet erscheinen könnte, stand der Verwendung derselben zu diesem Zwecke doch der Umstand hindernd im Wege, dass der Verlauf der Reaktion in beiden Fällen einen durchaus verschiedenen Charakter aufweist. Während sich die durch das Ferment bedingte Bläuung allmählich verstärkt, klingt die Intensität der durch das Persulfat erzeugten Färbung umgekehrt relativ

rasch ab, wohl infolge einer Weiteroxydation des Farbstoffes. Im Zusammenhang damit scheint offenbar auch die Beobachtung zu stehen, dass zwischen der Geschwindigkeit des Eintritts und der Intensität der Reaktion in beiden Fällen durchaus verschiedene Verhältnisse bestehen. Bei den folgenden Untersuchungen wurde daher stets ausser der Feststellung des Eintritts der Reaktion die zunehmende Farbenintensität an einer Farbenskala verglichen. Hauptsache bleiben jedoch immer die Zeitangaben und die Verdünnungsgrenze, der noch eine positive Reaktion entspricht; denn im Gegensatz zum kolorimetrischen Vergleichsprinzip handelt es sich hier um ein objektives Messverfahren. Es wurde daher auch der Ausarbeitung einer eigenen Farbenskala keine weitere Aufmerksamkeit geschenkt, sondern mit Farbenmusterkarten der Höchster Farbwerke, die mit blauen Farbstoffen verschiedener Nuancen und Intensität angefärbte Garnproben enthielten, vorlieb genommen. Die einzelnen Farbenmuster waren fortlaufend numeriert, weshalb sich in allen Tabellen mit Farbenangabe die entsprechenden Zahlen mit angeführt finden. Im gleichen Nuancengebiet nimmt die Intensität mit wachsenden Zahlen zu. Manchmal wird auch auf der Musterkarte die Konzentration des betreffenden Farbstoffes angeführt. Zu erwähnen ist noch, dass bei der Reaktion auf Fliesspapier deutlich zwei Zonen im Flecken zu unterscheiden sind: eine ringförmige am Rande des Fleckens und die Zentralpartie, „das innere Feld"; die Intensität beider Zonen wurde einzeln festgestellt. Zunächst wurde eine Verdünnung der versuchten Vergleichssubstanz, des Natriumpersulfats, mit Kochsalzlösung (7 : 1000) hergestellt.

Eintritt der Bläuung		Intensität des Ringes nach Farbenskala						
Konzentration	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
1 : 100	momentan	kaum blau	79	79	79	79	0,36	0,36
1 : 200	momentan	1,5	1,5 BB 3	1,5	1,5	0,36	43	41
1 : 400	momentan	42	43	0,5	42	42	42	40–39
1 : 800	1 Sek.	43	43 blasser	42–43	42–43	42–43	42	?
1 : 1600	2 Sek.	39	42	42	41	39	—	—
1 : 3200	2 Sek.	40	40	39–40	39	39	—	—
1 : 6400	4 Sek.	—	39	39 schwach	39	39	—	—
1 : 12 800	10 Sek.	äusserst schwach						

Eintritt der Bläuung		Intensität des inneren Feldes nach Farbenskala						
Konzentration	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
1 : 100	momentan	?	79	79	79	79	79	0,36
1 : 200	momentan	?	15-0,36	15-0,36	0,36	0,36-42	42	40
1 : 400	momentan	44	43	43	43	43—42	—	39
1 : 800	1 Sek.	40	40—39	39	39	39	39	—
1 : 1600	2 Sek.	39	40—41	40	39	39	—	—
1 : 3200	2 Sek.	?	39	39	39	39	—	—
					schwach			
1 : 6400	4 Sek.	—	39	39	39	39	—	—
					schwach			
1 : 12 800	10 Sek.	äusserst schwach						

Wie aus der Tabelle ersichtlich, ist die Farbreaktion bis zu der Verdünnung 1 : 12800 wahrnehmbar. Bei einem zweiten Versuch wurde mit Wasser verdünnt.

Eintritt der Bläuung		Intensität des Ringes nach Farbenskala						
Konzentration	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
1 : 100	sofort	1,5	1,5	0,36-1,5	—	44	—	—
1 : 200	sofort	1,5	1,5	0,36-1,5	—	44	—	39
1 : 400	1/2 Sek.	BB 3	BB 1	BB 3	BB 3	BB 3	40	—
1 : 800	1/2—3/4 Sek.	BB3-BB1	—	39	—	39	39	39
1 : 1600	1 Sek.	39	—	42	—	41	—	—
1 : 3200	2 Sek.	39	40	39	39	39	—	—
1 : 6400	3—3 1/2 Sek.	—	39	39	39	39	—	—
1 : 12 800	3/4 Sek.	äusserst schwach						

Eintritt der Bläuung		Intensität des inneren Feldes nach Farbenskala						
Konzentration	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
1 : 100	sofort	1,5	0,36-1,5	0,36	—	42—43	—	—
1 : 200	sofort	1,5	0,36-1,5	0,36	—	42—43	—	—
1 : 400	1/2 Sek.	BB 3	BB 3	BB 1	BB 1	BB 1	—	—
1 : 800	1/2—3/4 Sek.	BB 1	—	BB 3	—	BB 1	39	39
1 : 1600	1 Sek.	39	—	42	—	41	—	—
1 : 3200	2 Sek.	—	39	39	39	39	—	—
1 : 6400	3—3 1/2 Sek.	—	39	39	39	39	—	—
1 : 12 800	3/4 Sek.	äusserst schwach						

Auch bei dieser Reihe geht die Farbreaktion bis zur Verdünnung 1 : 12800; bei einem dritten Versuch wurde mit Wasserstoffsuperoxyd verdünnt:

Eintritt der Bläuung		Intensität des Ringes nach Farbenskala						
Konzentration	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
1 : 10	sofort	82	82	82	82	82	83	83
1 : 100	sofort	79	B 2	BB 3	BB 3	BB 3	BB 3	grünlich 42
1 : 200	fast sofort	B 2	BB 3	BB 3	B 1	BB 1	42–43	—
1 : 400	fast sofort	BB 3	BB 1-3	BB 1	BB 1	BB 1	42	40
1 : 800	1/2 Sek.	BB 1	BB 1	BB 1	BB 1	BB 1	39–40	39–40
1 : 1600	3/4 Sek.	25	25	25	25	25	39	39
1 : 3200	1 Sek.	25	25	25	25	25	39	39
								schwach
1 : 6400	2 Sek.	39	schwache Reaktion					
1 : 12 800	4—5 Sek.	25	25	25	25	25	25	25
1 : 25 600	6 Sek.	äusserst schwach sichtbar						

Eintritt der Bläuung		Intensität des inneren Feldes nach Farbenskala						
Konzentration	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
1 : 10	sofort	82	82	82	82	82	83	83
1 : 100	sofort	79	B 3	BB 3	BB 3	BB 3	BB 3	43–44
1 : 200	fast sofort	B 3	BB 3	BB 1	BB 1	BB 1	BB 1	42–43
1 : 400	fast sofort	B 3	BB 1	BB 1	BB 1	BB 1	42	40–41
1 : 800	1/2 Sek.	BB 1	BB 1	BB 1	BB 1	BB 1	39–40	39–40
1 : 1600	3/4 Sek.	42–43	42–43	42–43	42–43	42–43	39	39
1 : 3200	1 Sek.	40	40–41	40–41	40	39	39	39
								schwach
1 : 6400	2 Sek.	39	39	39	40	39–40	39	39
			schwach					schwach
1 : 12 800	4—5 Sek.	25	25	25	25	25	25	25
1 : 25 600	6 Sek.	äusserst schwach sichtbar						

Auch bei diesem Versuch konnte die Verdünnung bis zu 1 : 12 800 fortgeführt werden, um noch deutliche Reaktion zu erhalten. Aus den drei Versuchen ist weiter ersichtlich, dass es sicherlich ohne Belang ist, ob Kochsalzlösung, Wasser oder selbst Wasserstoffsuperoxyd zur Lösung des Natriumpersulfats benutzt wird. In den beiden letzten Rubriken findet sich in den Tabellen stets die Farbenintensität vor und nach dem Trocknen des Fleckens angegeben [1]). Das angegebene Verfahren lässt sich sehr gut statt auf Fliesspapier im Reagenzglas ausführen. Man bestimmt auch hier wiederum den Grad der Verdünnung und die Zeit, nach welcher eine Farbenreaktion auftritt. Das Verfahren im Reagenzglase ist handlicher als das erste und hat auch in einigen Fällen genauere Resultate ergeben. Wo es sich jedoch um mehr als oberflächliche Intensitätsschätzungen der in gewissen Zeiten erhaltenen Nuancen handelt, scheint das

1) Die Reaktion wurde meist 5 Min. — mehrere 10 Min. — lang verfolgt, wobei nach jeder 1/2 Min. die Farbenintensität bestimmt wurde. Hier sei jedoch stets die Untersuchung nur bis zur zweiten Minute angeführt (s. S. 111 Mitte).

Fliesspapierverfahren wegen der grösseren Reinheit des erhaltenen Farbentones weiter zu führen, wenigstens bei gewöhnlichen, nicht der Dialyse unterworfenen Pflanzensäften. Es wurde auch hier nebenbei die Farbenintensität an der gegebenen Farbenskala verglichen und besonders die Maximalfarbe und ihr zeitlicher Eintritt notiert. Im Reagenzglas fällt nach einiger Zeit der gebildete blaue Farbstoff aus; auch der Zeitpunkt des Ausfallens wurde als Vergleichsfaktor mitbenutzt. Bei einem Reagenzglasversuch mit Natriumpersulfat wurde folgende Tabelle aufgestellt:

Konzentration	Eintritt der Reaktion	Maximalfarbe	Ausfällung nach
1:10	sofort	B 20 sofort	1/2 Min.
1:100	sofort	? sofort	1/2 Min.
1:200	3 Sek.	B 20—68	1/4 Min.
1:400	3 Sek.	C 28	1 1/4 Min.
1:800	7 Sek.	C 28	1 1/2 Min.
1:1600	12 Sek.	C 27	2 1/2 Min.
1:3200	15 Sek.	C 26	2 1/2 Min.
1:6400	25 Sek.	C 27	3/4 Min.
1:12800	45 Sek.	C 26	55 Sek.
1:25600	3 1/2—4 Min.	C 26? 4 Min.	4 Min.
1:51200	10 Min.		wenige nur mit Lupe sichtbare Teilchen.

Es konnte die Verdünnung sogar noch um einen Grad weiter geführt werden als bei den Fliesspapierproben. Daraus ergibt sich die Brauchbarkeit dieses Bestimmungsverfahrens im Reagenzglase, das auch bei allen Untersuchungen erfolgreich benutzt wurde. Es stehen nunmehr für die quantitative Bestimmung der „Peroxydase“ zwei Verfahren auf gleichem Prinzip basierend zur Verfügung. Versucht wurde noch ein weiteres Verfahren mit dem Grundgedanken: die Zeiten gleichen Umsatzes zu messen, d. h. die Zeit, welche bis zum Eintritt eines bestimmten Farbentones vergeht. Man müsste in einer gegebenen Testlösung einen bestimmten Farbenton festhalten und die Zeit notieren, die vergeht, bis der Pflanzensaft die gegebene Farbennuance erreicht. Die grosse Schwierigkeit liegt aber darin, dass die Pflanzensäfte nicht gleiche Farbennuancen ergeben, so dass man gezwungen wäre, eine grosse Menge von Testlösungen aller denkbaren, aber in ihrer Intensität gleichwertigen Nuancen herzustellen, was fast unmöglich zu sein scheint, ganz abgesehen von den Schwierigkeiten, die sich beim endgültigen Feststellen der feineren Nuancengrade in dem so wenig zu kolorimetrischen Zwecken

geeigneten Farbengebiete des Blau ergeben würden. Für die Fliesspapiermethode ist eine solche Bestimmungsart eher möglich; auch kann man dort neben der Farbe die ganz charakteristische Verteilung der Farbe berücksichtigen. Bei meinen Versuchen fand ich im allgemeinen vier charakteristische Farbverteilungsformen, in denen zugleich auch die Farbenintensität zum Ausdruck kommt. Folgende vier schematische Skizzen dienen zur Erklärung:

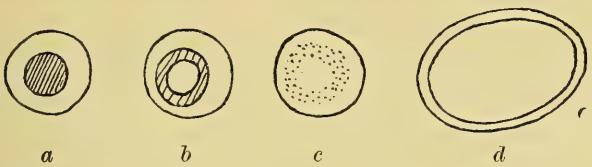


Fig. 1.

Konzentrierte Lösungen ergeben einen Flecken, dessen „inneres Feld" stark homogen gefärbt ist; aussen bildet sich eine hellere Zone (Fig. 1 *a*). Wird die Lösung verdünnter, dann bildet sich nur noch ein innerer Ring von geringerer Farbenintensität (Fig. 1 *b*), der bei weiter fortschreitender Verdünnung nur noch verschwommen und blass erscheint (Fig. 1 *c*). Nach ca. 2 Min. ist am Rande des Tropfens ein schwachblauer Ring sichtbar, der durch die Selbstoxydation des Benzidins entstanden ist (Fig. 4 *d*), weshalb die zeitliche Grenze für den sicheren Nachweis des Eintritts einer Peroxydasereaktion auf nicht mehr als rund $1^3/_4$ Min. festgesetzt werden muss. Auf eines oder auch auf zwei dieser Fleckenbilder hätte man einzustellen, d. h. die Zeit bis zur Erreichung des betreffenden Stadiums zu notieren. Doch stösst man auch hier auf grosse Schwierigkeiten, da die besondere Beschaffenheit des Fliesspapiers von Einfluss ist und da Übergänge der verschiedenen Stadien vorkommen und die Deutlichkeit der Bilder verwischen. Daher wurde die letztgenannte Bestimmungsweise bei den Untersuchungen nicht angewandt, sondern lediglich die beiden ersten Verfahren benutzt. Prinzipielle Änderungen wurden nicht mehr vorgenommen, doch wurde versucht, Verbesserungen und Modifikationen einzuführen. Hierher zu rechnen sind die Untersuchungen mit wässeriger Benzidinlösung. Bei allen bisherigen Versuchen kam eine Auflösung von Benzidin in Alkohol als Farbreagens in Anwendung. Bereits im „Allgemeinen Teil" ist aber erwähnt worden, dass Alkohol schädigend auf Fermente einzuwirken vermag; es lag daher nahe, Versuche zu seiner Ausschaltung anzustellen. Bei einer Temperatur

von 45° C. wurde destilliertes Wasser mit Benzidin gesättigt und vom ungelösten Benzidin abfiltriert. Das Filtrat wurde ungekühlt mit den ebenfalls auf 45° erhitzten Saftverdünnungen zur Prüfung auf „Peroxydase“ und „Oxydase“ vermischt. Ein Auszug aus Buchenblättern ergab zwar keine Oxydasereaktion, aber nach Zusatz von 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd (3%) zu 5 ccm Saft zeigte eine schön blaue Farbreaktion die Anwesenheit von Peroxydase an. Das gleiche wurde auch erreicht mit einer nur 1%igen Wasserstoffsuperoxydlösung. Wurde der Pflanzensaft auf 1 : 10 verdünnt, so wurde auch dann noch selbst mit der 1%igen Wasserstoffsuperoxydlösung sehr deutlich Farbreaktion erhalten. Lässt man das Benzidin langsam an der Wandung des Versuchsreagenzglases hinablaufen, so erhält man einen gut ausgeprägten, nach dem Grade der Saftverdünnung mehr oder weniger intensiven blauen Ring, der sich gegen einen mattweisen Hintergrund deutlich abhebt. Die Verdünnung 1 : 100 ergab keinerlei Reaktion mehr. Die bei 45° C. gesättigte Benzidinlösung leistet also dasselbe wie die alkoholische und ohne Schädigung des Fermentes. Weiterhin wurde Leitungswasser von 11° C. mit Benzidin gesättigt und vom ungelösten Teil der Substanz abfiltriert. Die folgende am Saft von Holunderblüten ausgeführte Versuchsreihe lässt die Wirkungswerte der nach den verschiedenen Methoden hergestellten Benzidinlösungen erkennen:

1. 10 ccm Auszug + 2 ccm Benzidin (4%ig) alkoholisch + 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd (3%) ergab blaue Farbe.

2. 2 ccm Blütenauszug + 2 ccm Benzidin (in Wasser bei 45° C.) + 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd ergab starke blaue Zone.

3. 2 ccm Auszug + 2 ccm Benzidin (Wasser bei 45° C.) + 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd (1%ig) ergab blaue Zone (5 mm breit).

4. 2 ccm Auszug + 2 ccm Benzidin (in Wasser von 11° C.) + 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd (3%ig) ergab blaue Färbung.

5. 2 ccm Auszug + 2 ccm Benzidin (in Wasser von 11° C.) + 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd (1%ig) ergab blauen Ring.

6. 2 ccm Auszug auf 1 : 10 verdünnt + 2 ccm Benzidin (in Wasser von 11° C. gesättigt) + 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd (3%) ergab schwachblauen Ring.

7. 2 ccm Auszug auf 1 : 100 verdünnt + 2 ccm Benzidin (in Wasser von 11° C.) + 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd (3%) ergab keine Reaktion mehr. Daraus geht hervor, dass selbst mit dem stark verdünnten Benzidinreagens (bei 11° C. gesättigt) noch bis zu

1 : 10 Reaktionen bemerkbar sind; immerhin war aber die Reaktion sehr schwach, und diese Benzidinlösung musste daher als zu verdünnt aufgegeben werden. Dagegen konnten alle Versuche im weiteren Verlauf der Arbeit mit der bei 45° C. gesättigten Benzidinlösung ausgeführt werden. Eine weitere Modifikation des Verfahrens wurde dadurch erstrebt, dass man den beim Reagenzglasversuch in jeder Verdünnung sich ausscheidenden Farbstoff abzentrifugierte und aus der Höhe des Sedimentes auf die Peroxydasequantität zurückschloss. Es wurden zu diesem Zwecke auch besondere, sehr spitz zulaufende Zentrifugengläschen konstruiert, um auch in den starken Verdünnungen die geringe abgesetzte Farbstoffmenge ohne Schwierigkeit ablesen zu können. Doch ist dieses Verfahren nicht weiter geführt worden, da es sich zeigte, dass die Differenzen der Sedimentmengen oft sehr geringe sind und bedeutende Fehler beim Ablesen unterlaufen können.

Soll wie bei der „Reduktase“ auch in diesem Kapitel schon ein Gesamtergebnis über die „Peroxydaseversuche“ mitgeteilt werden, so mag gesagt sein:

Aus einem im Prinzip bekannten Nachweisverfahren wurden zwei neue, wie es scheint, gut brauchbare, quantitative Bestimmungsmethoden entwickelt, die den „Peroxydasengehalt“ eines Pflanzenauszuges zu ermitteln gestatten. Einige andere Verfahren wurden versucht, aus gegebenen Gründen jedoch nicht weiter ausgebaut. Als Normalwirkung vermochte mir die Reaktion mit Natriumpersulfat einigermaassen zu dienen. An Stelle der früher üblichen alkoholischen Benzidinlösung wurde eine gesättigte Lösung von Benzidin in Wasser von 45° C. eingeführt, die wegen der Ausschaltung des Fermenten gegenüber nicht indifferenten Alkohols empfehlenswert ist.

c) Katalase.

Im „Allgemeinen Teil“ sowie im zweiten Kapitel der „Vorversuche“ dieser Abhandlung ist gesagt worden, dass sowohl für die qualitative als auch für die quantitative „Katalasebestimmung“ Verfahren zur Verfügung stehen, Verfahren, die bis heute noch nicht durch bessere ersetzt werden konnten. In Betracht kommen das jodometrische und das volumetrische Bestimmungsverfahren. Der qualitative Katalasenachweis geschieht am einfachsten durch Zugabe von Wasserstoffsuperoxyd zur Untersuchungslösung. Eine Sauerstoffentwicklung zeigt die Gegenwart des „Fermentes“ an. Fängt man den in einer bestimmten Zeit entwickelten Sauerstoff

auf, so ist durch Ablesen der gebildeten Gasmenge das einfachste, quantitative Bestimmungsverfahren, das volumetrische, direkt gegeben. Benutzt wurden gewöhnliche Saccharimeter, wie sie für den Nachweis des Traubenzuckers durch Hefegärung dienen. Hierbei zeigte sich, dass ganz zu Anfang der Reaktion die Sauerstoffabgabe nur gering ist und dass erst nach einiger Zeit eine lebhafte Gasentwicklung einsetzt. Offenbar beruht diese Erscheinung auf der Sättigung der Lösung mit Sauerstoff. Der anfangs entwickelte Sauerstoff wird von der Flüssigkeit zurückgehalten, bis diese ganz damit gesättigt ist; ist der Sättigungsgrad erreicht, dann setzt eine lebhaftere Gasentwicklung ein. Offensichtlich geht durch die nicht unbeträchtliche Wasserlöslichkeit des Sauerstoffes ein Bruchteil der Gasmenge für die Ablesung verloren. Um auch diesen Rest noch berücksichtigen zu können, müsste man sowohl das Wasserstoffperoxyd als auch die Pflanzenlösung vor ihrem Vermischen mit Sauerstoff sättigen und das Gemisch dann einer möglichst konstanten, niedrigen Temperatur aussetzen. Diese Arbeitsweise würde jedoch ihrerseits Fehlerquellen in sich schliessen. Es könnte zuviel Sauerstoff erhalten werden, dadurch, dass der katalytisch neugebildete Sauerstoff geringe Mengen des gelösten Sauerstoffes aus der Lösung in den Gasraum mitreissen würde, ganz abgesehen von der freiwilligen Abgabe gelösten Sauerstoffes. Auch würde eine Einwirkung des Sauerstoffes auf die Katalase im Bereich der Möglichkeit liegen. Aus diesen Gründen wurde die Sauerstoffsättigung der Lösungen unterlassen. Dass die direkt abgemessenen Werte um einen relativ geringen Betrag hinter dem absoluten Maass zurückstehen, fällt um so weniger ins Gewicht, als es sich bei all meinen Versuchen stets nur um relative Vergleichsgrössen handelte. Die Katalasebestimmungen wurden jodometrisch und volumetrisch ausgeführt, doch in der späteren Zeit ausschliesslich volumetrisch. Es wurden eigens grosse Gärungsröhrchen konstruiert, die über 20 ccm Flüssigkeit zu fassen vermochten. Für die Titration wurden in der Regel 10 ccm, für die volumetrische Bestimmung stets 15 ccm Pflanzenauszug benutzt und nach der bereits in den „Vorversuchen“ angegebenen Weise wurde die Bestimmung ausgeführt. Wie bei Reduktase und Peroxydase, so war es nötig, auch für die Katalase die katalytische Wirkung irgendeiner Substanz als Norm aufzustellen. Das geradezu klassische Beispiel eines Katalysators bietet das Platin, und unter den Platinpräparaten kommt dem metallischen Platin wegen seiner konstanten

Beschaffenheit für den genannten Zweck die grösste Bedeutung zu[1]). Von einem sorgfältig gereinigten Platindraht wurden daher genau 0,25 g abgewogen und mit 30 ccm Wasserstoffperoxyd 1%ig versetzt. Um die Selbstzersetzung des Wasserstoffsuperoxyds in Rücksicht ziehen zu können, wurde ein Kontrollversuch mit Wasserstoffperoxyd allein nebenher geführt. Nach jeder Viertelstunde wurden aus beiden Versuchskolben je 2 ccm herauspipettiert und 1 ccm Salzsäure vom spezifischen Gewicht 1,19 und 2 ccm einer Jodkaliumlösung 10% in Wasser zugegeben. Nach Verlauf einer Stunde wurde das jeweilen abgeschiedene Jod mit 1 : 10 norm. Thiosulfatlösung zurücktitriert[2]).

Tabelle 1. Mit Platin.

Angesetzt: 2^h 45′.

Entnahme: 2^h 45′	titriert: 3^h 45′	Natriumthiosulfat:	10 ccm.
Entnahme: 3^h 00′	titriert: 4^h 00′	Natriumthiosulfat:	13,35 ccm.
Entnahme: 3^h 15′	titriert: 4^h 15′	Natriumthiosulfat:	9,4 ccm.
Entnahme: 3^h 30′	titriert: 4^h 30′	Natriumthiosulfat:	9,4 ccm.
Entnahme: 3^h 45′	titriert: 4^h 45′	Natriumthiosulfat:	9,1 ccm.
Entnahme: 4^h 00′	titriert: 5^h 00′	Natriumthiosulfat:	9,2 ccm.
Entnahme: 4^h 15′	titriert: 5^h 15′	Natriumthiosulfat:	9,0 ccm.
Entnahme: 4^h 30′	titriert: 5^h 30′	Natriumthiosulfat:	8,9 ccm.
Entnahme: 4^h 45′	titriert: 5^h 45′	Natriumthiosulfat:	8,75 ccm.
Entnahme: 5^h 15′	titriert: 6^h 15′	Natriumthiosulfat:	8,3 ccm.
Entnahme: 5^h 40′	titriert: 6^h 45′	Natriumthiosulfat:	8,1 ccm.
Entnahme: 8^h 30′	titriert: 9^h 30′	Natriumthiosulfat:	3,15 ccm.

Die letzte Entnahme wurde am Morgen des nächsten Tages vorgenommen.

Tabelle 2. Ohne Platin.

Angesetzt: 3^h 00′.

Entnahme: 3^h 00′	titriert: 4^h 00′	Natriumthiosulfat:	10 ccm.
Entnahme: 3^h 15′	titriert: 4^h 15′	Natriumthiosulfat:	8,8 ccm.
Entnahme: 3^h 30′	titriert: 4^h 30′	Natriumthiosulfat:	9,5 ccm.

1) Um die Wirkungen von Pflanzenauszügen, die das Ferment in kolloidaler Form enthalten, zu vergleichen, wäre auch Platinsol, welches das Platin in feinster kolloidaler Aufteilung enthält, geeignet; doch stand mir ein solches Präparat nicht zur Verfügung.

2) Die Katalase wurde jodometrisch nach Jolles' Vorschrift bestimmt.

Entnahme: 3^h 45′ titriert: 4^h 45′ Natriumthiosulfat: 8,1 ccm.
Entnahme: 4^h 00′ titriert: 5^h 00′ Natriumthiosulfat: 10,0 ccm.
Entnahme: 4^h 15′ titriert: 5^h 15′ Natriumthiosulfat: 9,85 ccm.
Entnahme: 4^h 30′ titriert: 5^h 30′ Natriumthiosulfat: 9,9 ccm.
Entnahme: 4^h 45′ titriert: 5^h 45′ Natriumthiosulfat: 10,0 ccm.

Die Entnahmen in Tabelle 1 von 4^h 45′ ab waren nach einer halben Stunde Intervall vorgenommen worden. Tabelle 1 zeigt, dass innerhalb der ersten Viertelstunde bereits die Wasserstoffsuperoxydzersetzung ihren Höhepunkt erreicht und dass sie von da an langsam und offenbar auch kontinuierlich (vgl. 9,4, 9,4, 9,1, 9,2, 9,0, 8,9, 8,75) abnimmt. Lediglich auf Versuchsfehler ist es wohl zurückzuführen, wenn die Tabelle eine ungleichmässige und sprunghafte Abnahme der Kubikzentimeter verbrauchten Natriumthiosulfats angibt. Trotz der Fehler zeigt Tabelle 2 für die Selbstzersetzung des Wasserstoffsuperoxyds eine leidliche Konstanz. Ein Hauptfehler war wohl der, dass das Platin als ganzer Draht angewendet wurde; die Zersetzung war dadurch ungleich und an den beiden Schnittflächen am stärksten. Um nun diesen Fehler tunlichst auszuschalten, wurde eine zweite Versuchsreihe angesetzt gleich der ersten, wobei das Platin jedoch in möglichst kleine Stückchen zerschnitten angewendet wurde. Der Versuch erstreckte sich über $2^1/_2$ Tage; die Bedingungen waren gleich den ersten, nur wurde die Probeentnahme alle drei Stunden vorgenommen.

Tabelle 1. Mit Platin.

Angesetzt: vor 9^h morgens.

Entnahme:	9^h	titriert: 10^h	Natriumthiosulfat: 10,8 ccm.
Entnahme:	12^h	titriert: 2^h	Natriumthiosulfat: 10,1 ccm.
Entnahme:	3^h	titriert: 4^h	Natriumthiosulfat: 10,0 ccm.
Entnahme:	6^h	titriert: 7^h	Natriumthiosulfat: 9,9 ccm.
Entnahme:	9^h	titriert: 10^h	Natriumthiosulfat: 9,7 ccm.
Entnahme:	9^h	titriert: 10^h	Natriumthiosulfat: 9,45 ccm.
Entnahme:	12^h	titriert: 1^h	Natriumthiosulfat: 9,3 ccm.
Entnahme:	3^h	titriert: 4^h	Natriumthiosulfat: 8,8 ccm.
Entnahme:	6^h	titriert: 7^h	Natriumthiosulfat: 8,55 ccm.
Entnahme:	9^h	titriert: 10^h	Natriumthiosulfat: 8,05 ccm.
Entnahme:	10^h	titriert: 11^h	Natriumthiosulfat: 6,72 ccm.

Zwischen den beiden Entnahmen um 9^h 00′ liegt eine Nacht, ebenso zwischen 9^h 00′ und 10^h 00′ am Schluss der Tabelle.

Tabelle 2. Ohne Platin.

Angesetzt vor 9 h morgens.

Entnahme: 9 h	titriert: 10 h	Natriumthiosulfat:	9,3 ccm.
Entnahme: 12 h	titriert: 2 h	Natriumthiosulfat:	10,2 ccm.
Entnahme: 3 h	titriert: 4 h	Natriumthiosulfat:	10,2 ccm
Entnahme: 6 h	titriert: 7 h	Natriumthiosulfat:	10,1 ccm.
Entnahme: 9 h	titriert: 10 h	Natriumthiosulfat:	10,3 ccm.
Entnahme: 9 h	titriert: 10 h	Natriumthiosulfat:	10,0 ccm.
Entnahme: 12 h	titriert: 1 h	Natriumthiosulfat:	10,0 ccm.
Entnahme: 3 h	titriert: 4 h	Natriumthiosulfat:	9,8 ccm.
Entnahme: 6 h	titriert: 7 h	Natriumthiosulfat:	9,65 ccm.
Entnahme: 9 h	titriert: 10 h	Natriumthiosulfat:	9,55 ccm.
Entnahme: 10 h	titriert: 11 h	Natriumthiosulfat:	9,00 ccm.

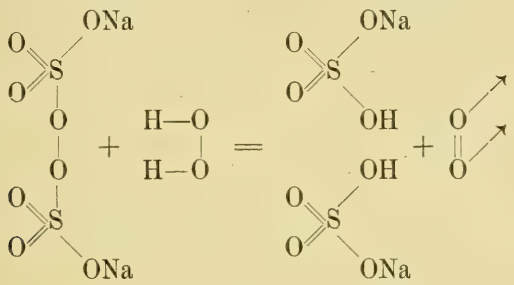
Vorstehende Tabellen weisen mehr Regelmässigkeit auf als die der ersten Versuchsreihe; besonders die Selbstzersetzung ist beinahe konstant geblieben. Die Abnahme der verbrauchten Kubikzentimeter Thiosulfat schwankt nur zwischen 0,1—0,5, ein Fehler, der wohl auf Temperaturschwankungen zurückzuführen ist, denn der Versuch wurde bei der besonders während der Nacht wechselnden Zimmertemperatur des Laboratoriums vorgenommen, und Temperaturdifferenzen blieben unberücksichtigt. Der zweite Versuch mit den Platinstückchen zeigt eine rapide, momentane Zerlegung des Wasserstoffperoxyds in kürzester Zeit, die zugleich auch den Maximalverbrauch an Thiosulfat zur Folge hat. Wie bei Versuch 1 ist nach Verlauf einer gewissen Zeit keine Zunahme im Thiosulfatverbrauche zu konstatieren, im Gegenteil; ein Konstantbleiben bzw.: dem Verbrauch an Ausgangsmaterial (Wasserstoffsuperoxyd) entsprechend, ein langsames Abnehmen. Die Wirkung des Platins als Katalysator auf das Wasserstoffsuperoxyd erreicht in einer sehr kurzen Zeit ihr Maximum.

Eine andere Substanz, deren katalytische Wirkung auf Wasserstoffperoxyd als Norm aufgestellt werden könnte, ist das Mehl. Weizenmehl wurde in Wasser suspendiert und mit einer Suspension von bestimmter Konzentration wurde eine volumetrische und eine jodometrische Katalasenbestimmung ausgeführt, wobei ein grosser Wasserthermostat von 25° C. benutzt wurde. Der Wirkungswert des Wasserstoffperoxyds allein wurde vorher bestimmt zu 19,5 ccm Natriumthiosulfat. Bei der volumetrischen Bestimmung hatte sich innerhalb 2 Stunden nur so wenig Sauerstoff entwickelt, dass kaum

der obere, kalottenförmige Raum im langen Schenkel des Gärungsröhrchens ausgefüllt wurde. Die erste Titration misslang.

Ein weiterer jodometrischer Versuch wurde angesetzt, bei dem 5 g Weizenmehl in 10 ccm Wasser aufgeschlemmt wurden. Mit 17,6 ccm Thiosulfat (normal) wurde das ausgeschiedene Jod zurücktitriert; die 19,5—17,6 = 1,9 ccm Thiosulfat entsprechende Menge Wasserstoffsuperoxyd war durch die Mehlkatalase zerlegt worden. Ein genau gleicher Versuch ergab 17,4 ccm Thiosulfat, d. h. die 2,1 ccm entsprechende Menge Wasserstoffsuperoxyd wurde zerlegt. Die beiden Versuche zeigen, dass die Mehlkatalase, wie schon bekannt, ziemlich konstant bleibt. Doch ist Mehl nicht besonders geeignet für den gewünschten Zweck, da man der geringen Wirkung wegen zu grosse Mengen anwenden muss und da die Reaktion trotzdem langsam verläuft. Weit bessere Resultate wurden erhalten mit der gleichen anorganischen Substanz, die schon für die „Peroxydase" mit Erfolg benutzt wurde, mit Natriumpersulfat. Diese Verbindung vermag also sowohl als „Peroxydase" als auch als „Katalase" zu wirken. Und wenn Grüss (Biol. und Kapillaran. d. Enzyme S. 71) fragt, „ob überhaupt ein Körper vorkommt, der gleichzeitig Oxydase und Peroxydase sein kann", und wenn er die Antwort findet in der Tatsache, dass das Kupferoxydul Cu_2O gleichzeitig als „Oxydase", „Peroxydase" und sogar als „Katalase" zu wirken vermag, so mag nunmehr ergänzend auch das Natriumpersulfat hierher gezählt werden, da auch es imstande ist, die „dreifache" Wirkung auszuüben, und zwar mit sehr grosser Heftigkeit. Die „Peroxydase"-reaktion erbrachte eine momentane fast schwarze Farbreaktion, und die „Katalase"wirkung ergab 57 mm Sauerstoff in der Zeit von 2 Stunden; beide Proben mit 10 %iger Persulfatlösung angestellt. Bei der volumetrischen Probe wurden 15 ccm einer 10 %igen Persulfatlösung mit 5 ccm einer 1 %igen Wasserstoffperoxydlösung versetzt und 2 Stunden lang im Thermostaten bei 25° C. gehalten. Nach Verlauf der 2 Stunden konnte ein Volumen entsprechend 57 mm Länge im Gärungsröhrchen abgelesen werden, ein Zeichen für die starke katalytische Wirkung des Natriumpersulfats. Eine 1 %ige Lösung dagegen entwickelte nur so viel Sauerstoffgas, um zirka ein Drittel vom Kuppenraum des Gärungsröhrchens auszufüllen. An dieser Stelle mag noch einiges Theoretische eingeschoben werden. Das Natriumpersulfat zeigt, wie dargetan, das merkwürdige Phänomen der „Peroxydase" und „Katalase"wirkung, d. h. es besitzt oxydierende wie katalytische, Wasserstoffsuperoxyd zersetzende Eigenschaften.

Beide Erscheinungen treten also an ein und derselben Substanz auf. Sie sind Eigenschaften eines und desselben Moleküls. Die „Peroxydase“ und „Katalase“ des Natriumpersulfats sind für sich besehen vollständig analog den Äusserungen der betreffenden pflanzlichen „Fermente“. Nun liegt hier der Analogieschluss sehr nahe, dass die peroxydablen und katalytischen Wirkungen der Pflanzensäfte ebenfalls auf eine Substanz, ein „Ferment“ von vielleicht sehr einfacher chemischer Zusammensetzung zurückgeführt werden könnten. Natriumpersulfat würde ein genaues „anorganisches ‚Ferment‘bild“ abgeben[1]). Stellt man sich im Natriumpersulfat ein Peroxyd mit Peroxydbindung vor und gibt man hierzu Wasserstoffsuperoxyd, so tritt eine Spaltung in zwei Moleküle Natriumbisulfat ein unter Freiwerden eines Moleküls Sauerstoff nach folgender Konstitutionsgleichung:



Wird der sich entwickelnde Sauerstoff aufgefangen, so hat man direkt die volumetrische „Katalasebestimmung“. Sind leicht oxydable Stoffe vorhanden, wie z. B. das Benzidin, so **konkurriert** dagegen mit dieser Reaktion die direkte Oxydationswirkung des Persulfats gegenüber dem Benzidin oder einem anderen leicht oxydablen Stoff, und man erhält die Erscheinung der „Peroxydase“; je nach dem Vorwiegen der oxydativen oder der Wasserstoffsuperoxyd zersetzenden Tendenz des Peroxyds unter den Bedingungen des Versuches wird dasselbe mehr zugunsten der einen oder mehr zugunsten der anderen Reaktion verbraucht. In analoger Weise lassen sich die Verhältnisse bei den Fermenten selber erklären, was im sechsten Kapitel des allgemeinen Teiles ausführlich geschehen ist. Da die Einwirkung von Natriumpersulfat auf Wasserstoffsuperoxyd eine molekulare Umsetzung ist, so bleibt bei gleicher Temperatur die

1) Vgl. G. Woker, Zur Theorie der Oxydationsfermente. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 16 H. 3/4 S. 350—351. Über ein organisches Modell der Peroxydase und Katalase, das System Formaldehyd und Wasserstoffsuperoxyd s. G. Woker, Ber. d. chem. Gesellsch. Bd. 37 S. 1024. 1914.

entwickelte Gesamtmenge Sauerstoff konstant. Man ist daher in der Lage, die verschiedenen Sauerstoffvolumina, die verschiedene Konzentrationen von Natriumpersulfat unter Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd entwickeln, direkt als Vergleichsvolumina zu benutzen. Bei allen späteren Untersuchungen wurde daher die Katalasebestimmung nur noch volumetrisch ausgeführt und das gebildete Volumen Sauerstoff direkt mit dem Millimeterstab abgemessen. Stets wurden 15 ccm Pflanzenauszug und 5 ccm 1 %iges Wasserstoffsuperoxyd in das Gärungsröhrchen gebracht, beide durch Umkippen des Röhrchens rasch gemischt und nach Verlauf von 2 Stunden die entwickelte Sauerstoffmenge abgelesen.

Die Frage der Hauptüberschrift dieses Kapitels muss für die „Katalase" bis heute verneint werden.

Die in diesem Kapitel ausgeführten Versuche lassen sich folgendermaassen zusammenfassen:

Die jodometrische und volumetrische Katalasebestimmung wurde beibehalten. Die quantitative, volumetrische Bestimmung erwies sich als eine für biologische Zwecke hinreichend genaue Arbeitsmethode. Um die relativen Werte auf ein bekanntes Maass zu beziehen, wurden die katalytischen Wirkungen des Natriumpersulfats als neue Vergleichsmaasse aufgestellt.

d) Tyrosinase.

Nur der Vollständigkeit wegen soll auch der „Tyrosinase" kurz gedacht werden. Es lag nicht im Rahmen dieser Arbeit, auch für dieses typische Oxydationsferment qualitative und quantitative Bestimmungsverfahren ausfindig zu machen. Für den qualitativen Nachweis kommen ausser dem Tyrosin mehrere Agenzien in Betracht, so besonders das α-Naphtol. Bourquelot benutzte, allerdings gerade in entgegengesetzter Absicht — er wollte Phenole mittels Tyrosinase aus Russula delica nachweisen —, noch folgende Agenzien und beobachtete die durch dieselben veranlassten charakteristischen Färbungen und Niederschläge. So gibt:

Guajakol und Tyrosinase: orangerote Färbung der Lösung und granatroten Niederschlag.

Kresol und Tyrosinase: grüne Färbung und rötlich-braunen Niederschlag.

α-Naphtol und Tyrosinase: blauen Niederschlag.

β-Naphtol und Tyrosinase: weissen Niederschlag.

Morphin und Tyrosinase: gelbe Färbung und weissen Niederschlag.

In vorliegenden Untersuchungen wurde lediglich qualitativ mit α-Naphtol auf Tyrosinase geprüft. Aus Untersuchungen an den übrigen Oxydationsfermenten zu schliessen, scheint mir ein kolorimetrisches, eventuell auch gravimetrisches Verfahren zur Ermittelung der Fermentquantität nicht ausgeschlossen zu sein.

Kapitel 2. Das qualitative und quantitative Vorkommen der Oxydationsfermente im Pflanzenreich.

Im dritten Kapitel des „Allgemeinen Teiles" wurde eingehender die qualitative und quantitative Verbreitung der Oxydationsfermente, die fast ubiquitär ist, besprochen. Über den genaueren Sitz der Fermente soll im nächsten Kapitel berichtet werden. Hier seien meine Untersuchungen über ihr Vorkommen angeführt, und zwar in der Reihenfolge, in der sie vorgenommen wurden.

Nr. 1. Taraxacum officinale.

Zerkleinerte Blätter.

Katalase: —
Peroxydase: vorhanden, tiefblaue Farbe.
Reduktase: vorhanden, blaustichiges Grün.

Nr. 2. Syringa vulgaris.

a) Blätter:

Katalase: —
Peroxydase: vorhanden, stark blaue Farbe.
Reduktase: vorhanden, reingrün.

b) Blüten:

Katalase: vorhanden.
Peroxydase: vorhanden, ebenfalls stark blau.
Reduktase: vorhanden, blaugrün.

c) Blütenstiele:

Katalase: vorhanden, weniger als vorher.
Peroxydase: vorhanden, stark blaue Farbe.
Reduktase: vorhanden, grünblau.

d) Holz:

Katalase: vorhanden, noch weniger.
Peroxydase: vorhanden, blau.
Reduktase: vorhanden, hellblau.

Nr. 3. Pavia rubra.

100 g zerkleinerte Blattmasse ohne die Mittelrippen wurde unter Kohlensäure mit 250 ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch: 5 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig nach 2 Stunden: 11 mm
nach 24 Stunden: 40 mm;
jodometrisch: vorhanden.

Peroxydase: vorhanden, stark blau mit 1 ccm Wasserstoffperoxyd.

Oxydase: vorhanden, wenig.

Nr. 4. Aesculus hippocastanum.

100 g weisse Blüten wurden zerkleinert und mit 150 ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch: 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig, nach 2 Stunden 53 mm. Ein gleicher Versuch mit roten Blüten ergab nach 2 Stunden 77 mm.

Oxydase: schwächer als bei roten Blüten.

Peroxydase: schwächer als bei roten.

Reduktase: vorhanden.

Nr. 5. Iris.

Blaue Irisblüten wurden möglichst zerkleinert; 14,8 g der Masse ohne jegliches Grün wurden mit 25 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt.

Oxydase: —

Peroxydase: spurenhaft.

Nr. 6. Iris.

Ebenfalls 14,8 g weisse Irisblüten wurden mit 25 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt (ohne Grün).

Oxydase: —

Peroxydase: —

Wie bei den Rosskastanien, so zeigte sich auch hier, dass die gefärbten Blüten mehr „Oxydasen" enthalten als die farblosen. Die Tatsache, dass die weissen Blüten weniger Oxydasen und auch Katalase (Identität) enthalten als die roten, konnte zufällig sein. Doch liess sich immerhin vermuten, dass bunte Blüten überhaupt mehr Oxydationsfermente besitzen als weisse. Spätere Versuche zeigten jedoch, dass ein Zusammenhang zwischen dem Farbstoffgehalt der Blüten und deren Gehalt an oxydierenden Enzymen nicht zu bestehen scheint.

Nr. 7. Paeonia officinalis, L.

Weisse Blüten. 50 g Blütenmasse mit 100 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt.

Katalase: 10 ccm Saft jodometrisch; volumetrisch: nach 2 Tagen 15 mm.

Oxydase: —

Peroxydase: —

Reduktase: wenig.

Nr. 8. Paeonia officinalis, L.

Rote Blüten. 50 g Blütenmasse ausgelaugt mit 100 ccm Kochsalzlösung.

Katalase: volumetrisch nach 2 Tagen: nur Spuren.

Oxydase: —

Peroxydase: —

Reduktase: etwas mehr als bei den weissen Paeoniablüten, zeigt also das umgekehrte Verhalten; hier haben die bunten Blüten weniger Fermentgehalt. Sie duften stärker (siehe Anhang) als die weissen.

Nr. 9. Blutbuche.

70 g des trockenen Blattpulvers wurden mit 140 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt. Der auf Fläschchen gefüllte Saft wurde mit einer Glycerinschicht vom Luftzutritt abgeschlossen.

Katalase: jodometrisch, vorhanden.

Oxydase: —

Peroxydase: vorhanden, Blaufärbung.

Der Versuch ergab die Anwesenheit von Katalase und Peroxydase.

Nr. 10. Matthiola incana, L.

Weisse Blüten mit starkem Geruch. 9,5 g mit 19 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt. Saftfarbe: weiss.

Katalase: vorhanden.

Oxydase: —

Peroxydase: 10 ccm Saft, vorhanden.

Nr. 11. Matthiola incana, L.

Rote Blüten mit wenig Duft. Wie die weissen, mit Knospen und Kelchen zerkleinert. 43,8 g Masse ausgezogen mit 88 ccm Kochsalzlösung. Saftfarbe: rot.

Katalase: jodometrisch, weniger als bei den weissen.
Oxydase: —
Peroxydase: viel weniger als bei den weissen.

Nr. 12. Centaurea cyanus, L.

Blüten, Knospen und Kelche der blauen, geruchlosen Kornblume wurden zerkleinert. 37,3 g der Masse wurden mit 75 ccm Kochsalzlösung ausgezogen. Die Saftfarbe war bräunlich.

Katalase: jodometrisch, vorhanden.
Oxydase: —
Peroxydase: vorhanden.

Nach der im ersten Kapitel dieses Abschnittes beschriebenen Tropfenmethode wurde der Auszug der roten Levkojenblüten mit dem der weissen Blüten verglichen. Es zeigte sich folgendes:

roter Saft, unverdünnt: Blaufärbung nach einigen Sekunden;
weisser Saft, unverdünnt: Färbung sofort;
roter Saft, $^1/_2$ verdünnt: Farbe nach $1^1/_4$ Minuten;
weisser Saft, $^1/_4$ verdünnt: Farbe nach $^1/_4$ Minuten;
roter Saft, $^1/_2$ verdünnt: Färbung nach $1^1/_4$ Minuten;
weisser Saft, $^1/_8$ verdünnt: Färbung nach $^1/_2$ Minuten.

Diese kleine Tabelle zeigt, dass der Saft der weissen Levkojenblüten mehr Peroxydase enthält als der der roten Blüten (und zwar ungefähr $2^1/_2$ mal soviel).

Nr. 13. Centaurea cyanus, L.

Die Stiele wurden ebenfalls zerkleinert und 36,7 g der Masse mit 74 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt.

Katalase: jodometrisch, vorhanden (mit 10,6 ccm Natriumthiosulfat titriert, viel Katalase); volumetrisch anfangs sehr stürmische Sauerstoffentwicklung, nach 2 Stunden waren 69 mm Gas entwickelt.
Oxydase: —
Peroxydase: vorhanden, viel.

Der volumetrische Katalaseversuch wurde wiederholt und im Verlauf von 2 Stunden 63 mm Sauerstoff abgemessen. Der Saft hatte also beim Stehen schon etwas an Katalase verloren. Bei diesem Versuch wurde $1^1/_2$ Stunden lang alle 10 Minuten die Gasmenge abgelesen, und es zeigte sich, dass nach einer Stunde bereits die Menge des Sauerstoffs beinahe konstant blieb. Sie hatte am Ende der zweiten Stunde nur um 3 mm zugenommen und am

nächsten Morgen nur um ebenfalls 3 mm. Es würde demnach die Zeit von 1½ Stunden genügend sein, um die Katalyse bis auf Spuren zu Ende zu bringen. Bei allen meinen Versuchen habe ich die Dauer der Reaktion zur vollständigen Sicherheit auf 2 Stunden ausgedehnt. Bei einem Vergleichsversuch der Peroxydasereaktion der Kornblumenblüten- und stiele zeigte sich:

Blütensaft unverdünnt: Farbe momentan;
Stielsaft unverdünnt: Farbe nach ½ Minute;
Blütensaft ½ verdünnt: Farbe nach ¼ Minute;
Stielsaft unverdünnt: Farbe nach ¼ Minute.

Daraus würde zu folgen sein, dass die Blüten peroxydasereicher sind als die Stiele.

Nr. 14. Fagus silvatica, L. (Fig. 2.)

Frische Buchenzweige wurden entlaubt. Das Laub wurde zerkleinert, 68,7 g Blattmasse mit 137,4 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt und nach 6 Stunden abfiltriert.

Katalase: volumetrisch, 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd (1 %ig); nach 2½ Stunden war die Kuppe des Röhrchens nicht gefüllt.

Oxydase: —

Peroxydase: vorhanden; viel.

Der abgepresste Rückstand wurde nochmals mit 138 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt und nach 16 Stunden abgepresst.

Die Untersuchung ergab im Safte noch Peroxydase und Katalase. 2 ccm des auf 1 : 10 verdünnten Auszuges wurden mit 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd (1 %ig) versetzt und langsam mit wässeriger Benzidinlösung überschichtet; es bildete sich ein ganz schwacher, eben noch sichtbarer blauer Ring. Der Katalasengehalt des zweiten Auszuges war grösser als der des ersten: es konnte 14 mm Sauerstoff abgelesen werden. Der Versuch zeigt demnach, dass eine sechsstündige Extraktion nicht genügt, um die Fermente vollständig auszulaugen.

Reduktase: des ersten Auszuges.

Ein Tropfen 1 : 500 Indigolösung (Kahlbaum) wurde erst nach 16 Minuten entfärbt. Spuren von Reduktase.

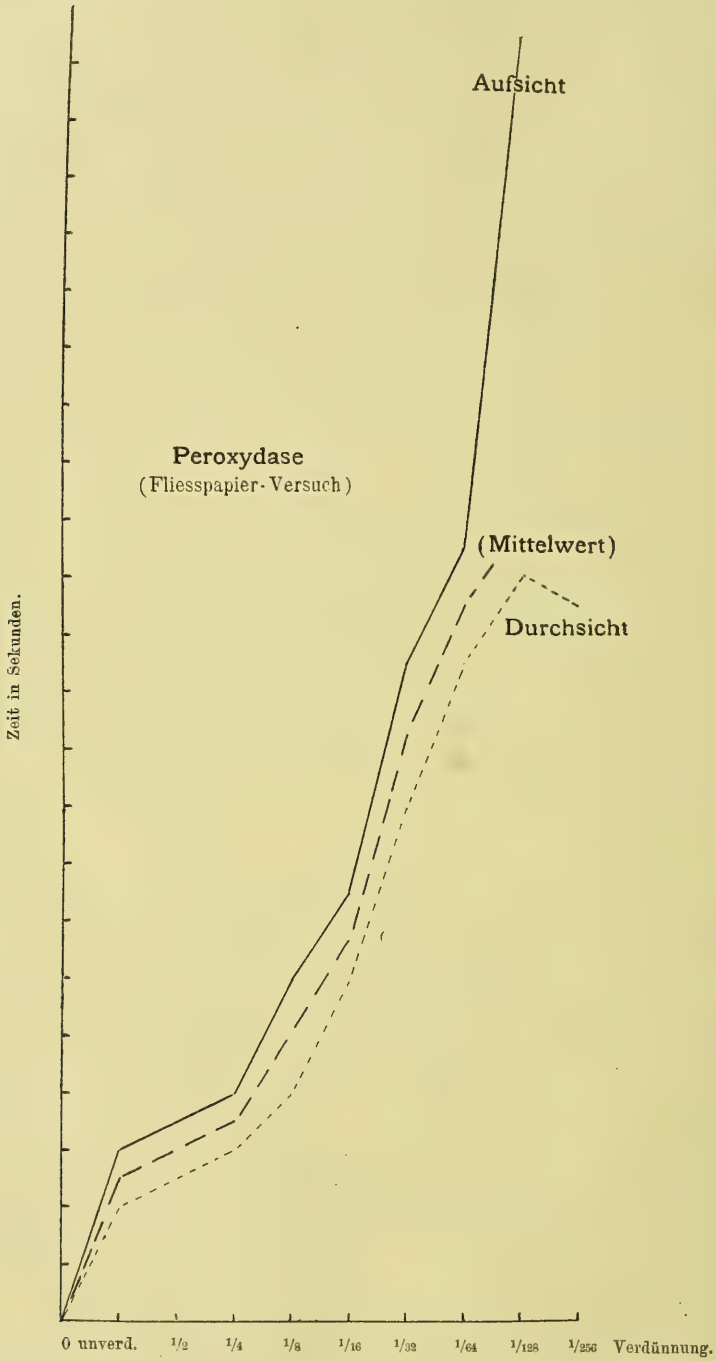


Fig. 2. Fagus silvatica.

Wiederholung der Peroxydasenprobe mittels der Fliesspapiermethode; die Blaufärbung trat ein:

unverdünnt	Durchsicht nach 20 Sek.	Aufsicht nach 30 Sek.
1/2 verdünnt	Durchsicht nach 25 Sek.	Aufsicht nach 35 Sek.
1/4 verdünnt	Durchsicht nach 30 Sek.	Aufsicht nach 40 Sek.
1/8 verdünnt	Durchsicht nach 40 Sek.	Aufsicht nach 1 Min.
1/16 verdünnt	Durchsicht nach 1 Min.	Aufsicht nach 1 M. 15 S.
1/32 verdünnt	Durchsicht nach 1 M. 30 S.	Aufsicht nach 1 M. 55 S.
1/64 verdünnt	Durchsicht nach 1 M. 55 S.	Aufsicht nach 2 M. 15 S.
1/128 verdünnt	Durchsicht nach 2 M. 10 S.	Aufsicht nach 3 M. 45 S.
1/256 verdünnt	Durchsicht nach 2 M. 5 S.	Aufsicht nach 5 Min.

Nach der Tabelle zu schliessen, die bis zur Verdünnung 1/64 eine durch keine Eigenoxydation des Benzidins gestörte Peroxydasereaktion anzeigt, besitzen die Buchenblätter viel Peroxydase. Der Reaktionsverlauf ist in nebenstehender Kurve (Fig. 2) graphisch dargestellt worden.

Nr. 15. Abies pectinata, DC. (Fig. 3.)

Die Nadeln von Weisstannenzweigen wurden zerkleinert und 130 g der Nadelmasse mit 260 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt. Nach 16 1/2 Stunden wurde der Saft abgepresst; er besass einen starken Geruch nach dem ätherischen Öl der Nadeln.

Oxydase: —.

Peroxydase: vorhanden. — Im Reagenzglas:

1 : 10 verdünnt: blauer Ring.
1 : 100 verdünnt: blaue Zone.
1 : 200 verdünnt: schwacher, deutlicher Ring.

Dass es sich bei der letzten Verdünnung nicht um eine Selbstoxydierung des Benzidins handelte, wurde nachgewiesen, indem 2 ccm Kochsalzlösung + 2 ccm Wasserstoffsuperoxyd + 2 ccm Benzidinlösung gemischt keinen Farbenring ergaben. Es war also bis zur Verdünnung von 1 : 200 Fermentwirkung vorhanden.

Auf Fliesspapier:	Farbeneintritt:	
unverdünnt:	nach 3 Sek.	
1/2 verdünnt:	nach 5 Sek.	
1/4 verdünnt:	Durchsicht: 5 Sek.	Aufsicht: 10 Sek.
1 : 8 verdünnt:	Durchsicht: 10 Sek.	Aufsicht: 15 Sek.
1 : 16 verdünnt:	Durchsicht: 10 Sek.	Aufsicht: 15 Sek.

Auf Fliesspapier:	Farbeneintritt:	
1 : 32 verdünnt:	Durchsicht: 20 Sek.	Aufsicht: 30 Sek.
1 : 64 verdünnt:	Durchsicht: 1 M. 5 S.	Aufsicht: 2 Min.
1 : 128 verdünnt:	Durchsicht: 1 M. 5 S.	Aufsicht: 1 M. 5 S.
1 : 256 verdünnt:	Durchsicht: 1 M. 15 S.	Aufsicht: 2 Min.
1 : 512 verdünnt:	Durchsicht: 1 M. 40 S.	Aufsicht: 3 Min.

Von dieser Verdünnung an trat nur noch Selbstoxydation des Benzidins ein.

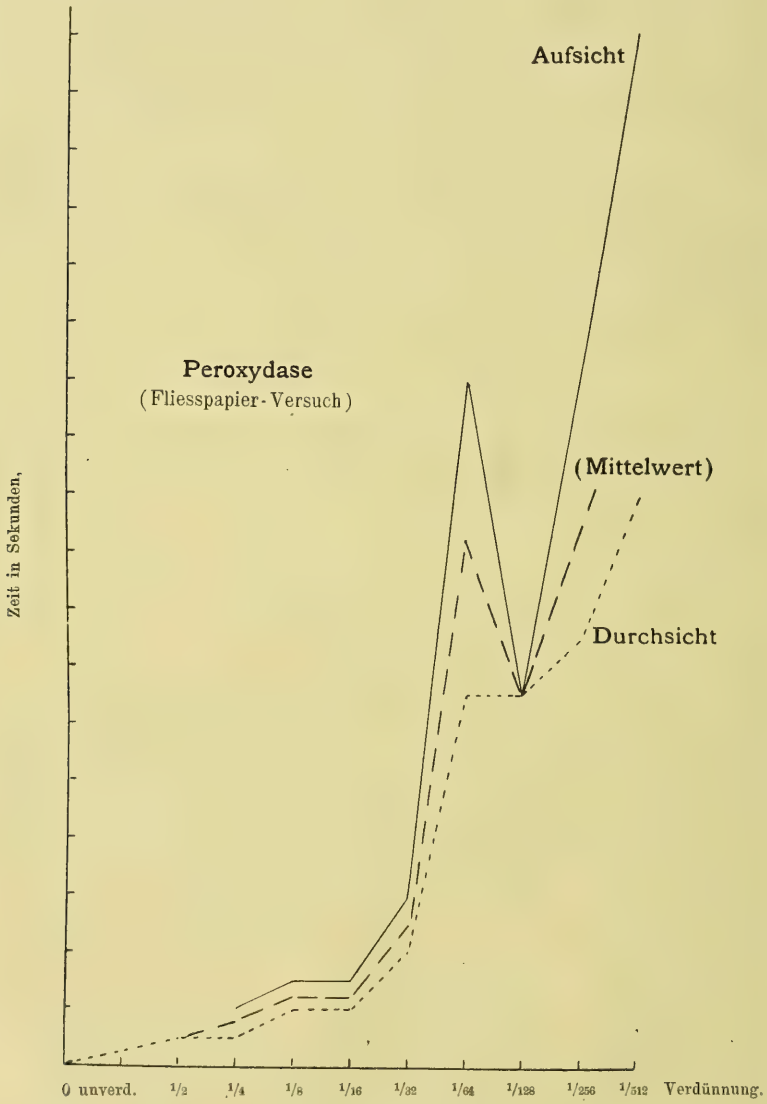


Fig. 3. Abies pectinata.

Reduktase: unverdünnter Saft entfärbte einen Farbtropfen nach 1/2 Min. 1/2 verdünnt: Spuren von Reduktase.

Die Reduktaseprobe wurde auf der weissen Kachel angesetzt.

Nr. 16. Sambucus nigra, L.

Von einer Blütendolde wurden die Blüten abgezupft und zerkleinert und 80 g der Masse mit 160 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch: Saft unter Kohlensäure filtriert; 15 ccm + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Nach 4 Stunden gemessene Sauerstoffmenge: 9 mm.

Oxydase: —.

Peroxydase: vorhanden, schön blau.

Nr. 17. Sambucus nigra, L.

39,8 g der Blütenstiele wurden mit 80 ccm Kochsalzlösung 7 ‰ ausgelaugt.

Oxydase: —.

Peroxydase: vorhanden, beim Reagenzglasversuch bis zur Verdünnung 1 : 50 wahrnehmbar. Weniger als bei den Blüten.

Nr. 18. Abies pectinata, DC.

150 g Nadelmasse mit 300 ccm Kochsalzlösung 1 Stunde lang ausgelaugt.

Erster Auszug. Oxydase:

unverdünnt: — — — —

1/2 verdünnt: schwache Ringandeutung.

1/5 verdünnt: Ring deutlich; nach 10 Sek. wurde er graublau.

1/3 verdünnt: nach 2—2 1/4 Min. Ring, sehr schwach.

1/10 verdünnt: Ring sehr schwach, erst nach 1/2 Min. sichtbar.

Dieser Versuch zeigt, dass sich im unverdünnten Saft die Wirkung irgendwelcher Hemmungskörper so stark geltend macht, dass die Oxydasereaktion nicht zum Vorschein kommt.

Peroxydase: vorhanden (Ultramarin 68).

Zweiter Auszug. Peroxydase: wenig.

Dritter Auszug. Peroxydase: wenig.

Reduktase: wenig.

Nr. 19. Abies pectinata, DC. (Fig. 4.)

Weisstannennadeln nur 1/4 Stunde lang ausgelaugt.

Oxydase: Ring.

Unverdünnt:	Farbenring nach $^3/_4$ Min.
$^1/_2$ verdünnt:	Farbenring nach $^3/_4$ Min.
$^1/_4$ verdünnt:	Farbenring nach 1 Min.
$^1/_8$ verdünnt:	Farbenring nach $1^1/_2$ Min.
1 : 16 verdünnt:	Farbenring nach $1^3/_4$ Min.

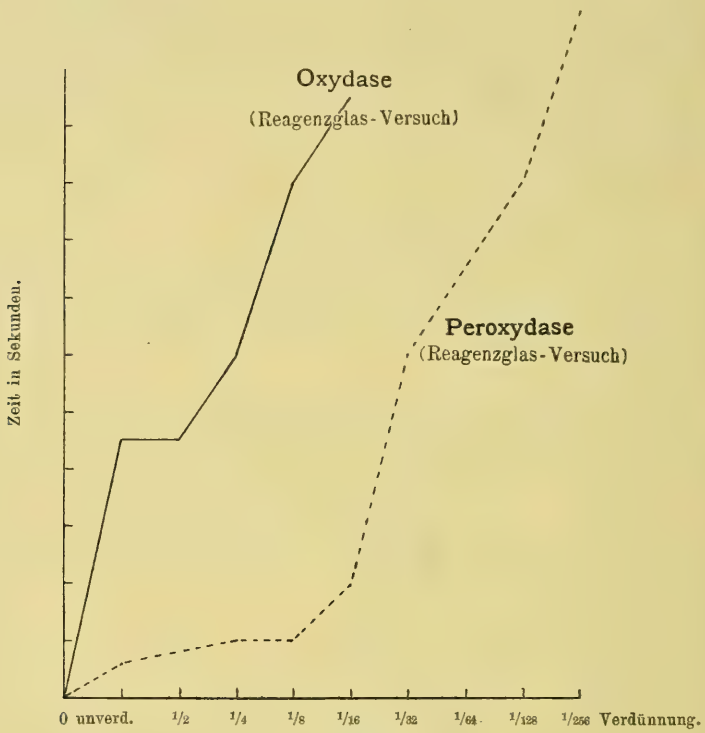


Fig. 4. Abies pectinata.

Peroxydase:

Konzentration:	Eintritt der Farbe:	Hauptfarbe:
Unverdünnt:	6 Sek.	—
$^1/_2$ verdünnt:	8 Sek.	—
$^1/_4$ verdünnt:	10 Sek.	$1^1/_4$ Min.
$^1/_8$ verdünnt:	10 Sek.	$1^1/_4$ Min. Farbe 28.
$^1/_{16}$ verdünnt:	20 Sek.	$1^1/_4$ Min. Farbe 41.
$^1/_{32}$ verdünnt:	1. $1^1/_4$ Min.	$1^1/_4$ Min. Farbe 39.
$^1/_{32}$ verdünnt:	2. 1 Min.	Farbe 39.
$^1/_{64}$ verdünnt:	$1^1/_4$ Min.	hellgrau fällt aus nach 2 M. 10 S.
$^1/_{128}$ verdünnt:	$1^1/_2$ Min.	hellgrau fällt aus nach 2 M. 15 S.
$^1/_{256}$ verdünnt:	2 Min.	fällt nach 4 Min. spurenweise.

Zweite Auspressung.

Oxydase:

unverdünnt: schwacher Ring nach 1½ Min.
½ verdünnt: schwacher Ring nach 2½ Min.
¼ verdünnt: nur Spuren nach 4½ Min.

Peroxydase:

Konzentration:	Eintritt der Farbe:	Hauptfarbe:
unverdünnt:	16 Sek.	Farbe 81 fällt nach 2 Min.
½ verdünnt:	10 Sek.	Farbe 81 fällt nach 2 Min.
¼ verdünnt:	15 Sek.	Farbe 81 fällt nach 2 Min.
⅛ verdünnt:	10 Sek.	graublau fällt nach 1 Min.
1/16 verdünnt:	50 Sek.	graublau fällt nach 1½ Min.
1/32 verdünnt:	1 M. 5 S.	graublau fällt nach 1½ Min.
1/64 verdünnt:	? Min.	? fällt nach 1¾ Min.
1/128 verdünnt:	? Min.	? fällt nach 2 Min., doch nur äusserste Spuren.

Dieser Versuch, der, wie die längere Reduktionszeit des unverdünnten Saftes erkennen lässt, ebenfalls Hemmungskörper verrät, zeigt, dass für eine relative Peroxydasebestimmung eine Extraktion von ¼ Stunde Dauer bereits genügend sein würde. Während bei dem Versuch mit den Buchenblättern noch 6 Stunden lang ausgelaugt wurde, wurde von nun an bei allen Versuchen als Auslaugezeit nur ½ Stunde festgesetzt. Am besten wäre es wohl für jedes „Ferment", gesondert das Optimum der Extraktion zu suchen; doch unterblieb dies wegen Zeit- und Materialverlustes.

Nr. 20. Rosa.

13,7 g Blütenblätter einer nicht duftenden, weissen Rose wurden mit 30 ccm Kochsalzlösung (7 ‰) ½ Stunde lang ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch, vorhanden, wenig, nach 2 Stunden gemessene Menge Sauerstoff = 3 mm.

Oxydase: unverdünnt: —.
½ verdünnt: —.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration:	Farbeneintritt:	Maximalfarbe, fällt nach:
unverdünnt:	4 Min.	grau ?
½ verdünnt:	5 Min.	schwach ?

Wenig Peroxydase.

b) Fliesspapier:
unverdünnt nach $2^1/_4$ Min. wenig blau aussen am Ring.
Wenig Peroxydase.

Reduktase: Tropfverfahren mit 1:50 Indigoblaulösung (Kahlbaum). Unverdünnt:
Erster Tropfen nach 1 Min. farblos.
Zweiter Tropfen nach $1^1/_2$ Min. bläulicher Ton.
Dritter Tropfen nach $2^1/_2$ Min. blauer Grundton.
Keine oder nur Spuren von Reduktase.

Kachelverfahren: unverdünnter Saft. Nach 10 Min. keine Entfärbung. Keine Reduktase.

Nr. 21. Rosa.

43,5 g Blütenblätter von einer kleinen, nicht sehr stark duftenden Bauernrose von roter Farbe wurden mit 87 ccm Kochsalzlösung $^1/_2$ Stunde lang ausgelaugt.

Katalase: 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig. Nach 2 Stunden 1,5 mm.

Oxydase:

unverdünnt:	Ring nach ? Min.
$^1/_2$ verdünnt:	Ring nach $2^1/_4$ Min.
$^1/_4$ verdünnt:	Ring nach 2 Min.
$^1/_8$ verdünnt:	Ring nach ? Min.
$^1/_{16}$ verdünnt:	Ring nach ? Min.

Auch hier machen sich Hemmungswirkungen in den stärkeren Konzentrationen bemerkbar.

Peroxydase: a) Reagenzglas; alles im Wasserbade bei 45° C.

Unverdünnt:	blau nach 2 Min. wird graublau,	fällt nach 5 Min.
$^1/_2$ verdünnt:	nach 2 Min. Farbe: ?	fällt nach 3 Min.
$^1/_4$ verdünnt:	nach 5 Min. Farbe: dunkelgelb,	fällt nach ? Min.
$^1/_8$ verdünnt:	gegen 1:16 dunkler scheinend.	
$^1/_{16}$ verdünnt:	gegen 1:32 dunkler scheinend.	
$^1/_{32}$ verdünnt:	—	

b) Fliesspapier: Farbe nach rund 2 Min.
Spuren von Peroxydase.

Reduktase: Tropfmethode. In 1:50 Indigoblau.
Unverdünnt: erster Tropfen: 1 Min.
zweiter Tropfen: $1^1/_2$ Min.
dritter Tropfen: 2 Min.
Wenig Reduktase.

Kachelmethode:

unverdünnt: ein Tropfen entfärbt nach 1/4 Min.
1/2 verdünnt: „ Tropfen entfärbt nach 1 Min.
1/4 verdünnt: „ Tropfen entfärbt nach 1 1/2 Min.
1/8 verdünnt: „ Tropfen entfärbt nach 3 Min.

Also: Katalase: wenig.
Oxydase: vielleicht Spuren.
Peroxydase: wenig.
Reduktase: wenig.

Nr. 22. Dianthus caryophyllus, L. (Fig. 5.)

Riechende weisse Nelken. 43,5 g Blütenmasse + 87 ccm Kochsalzlösung, nach 1/2 Stunde ausgepresst.

Katalase: vorhanden, nach 2 Stunden 8 1/2 mm.

Oxydase: im Reagenzglas.

Unverdünnt: Ring nach 10 Sek.
1/2 verdünnt: Ring nach 1/4 Min.
1/4 verdünnt: Ring nach 1/2 Min.
1/8 verdünnt: Ring nach 3/4 Min.
1/16 verdünnt: Ring nach ? Min. Etwas dunkler werdend.
1/32 verdünnt: Ring nach 2 Min. Unsicher.

Peroxydase: a) Reagenzglasverfahren bei 45° C.

Unverdünnt: blau nach 3 Sek., rasch braun, fällt nach 2 Min.
1/2 verdünnt: blau nach 5 Sek., wird braun, fällt nach ? Min.
1/4 verdünnt: blau nach 7 Sek., „ „ fällt nach 2 1/4 Min.
1/8 verdünnt: blau nach 1/4 Min., „ hellbr., fällt nach 1 Min.
Abgebrochen.

b) Fliesspapierverfahren.

Eintritt der Bläuung			Intensität des Ringes nach Farbenskala						
Konzentr.	Aufsicht	Durchs.	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	3 Sek.	—	—	—	—	—	—	—	—
1/2 verd.	4 Sek.	—	—	—	—	—	—	—	—
1/4 verd.	5 Sek.	—	—	—	—	verschwommen, diffus gefärbt		—	—
1/8 verd.	6 Sek.	—	—	39	40	42	—	43	42—43
1/16 verd.	7 Sek.	—	—	—	40	—	41	42	42
1/32 verd.	20 Sek.	—	—	—	—	—	39	42	42
1/64 verd.	1 M. 10 S.	1 Min.	—	—	—	—	—	42	42
1/128 verd.	2 M. 30 S.	1 M. 5 S.	—	—	—	—	—	40	40
1/256 verd.	2 M. 30 S.	2 M. 15 S.	—	—	—	—	—	—	—
1/512 verd.	3 M. 10 S.	—	—	—	—	—	—	—	eben sichtbar

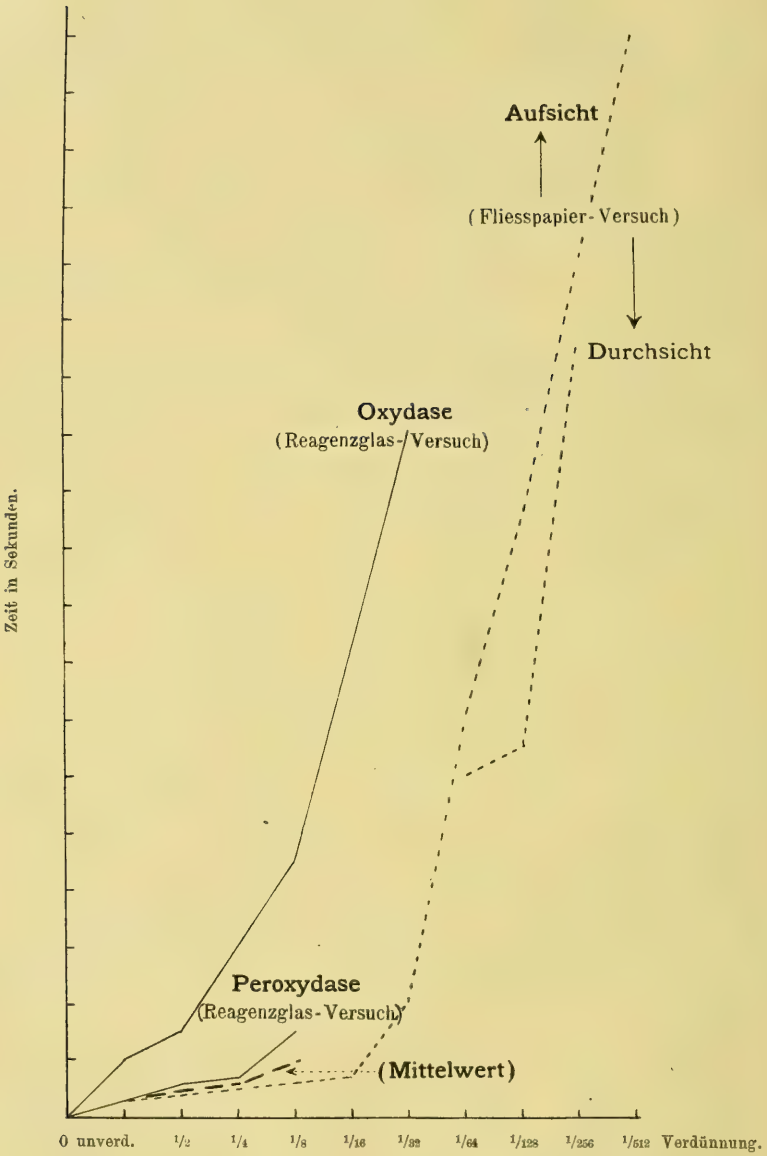


Fig. 5. Dianthus.

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität des inneren Feldes nach Farbenskala						
Konzentration	Aufsicht	Durchsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	3 Sek.	—	—	—	—	—	—	—	—
1/2 verd.	4 Sek.	—	—	42	—	—	—	—	—
1/4 verd.	5 Sek.	—	—	—	42 schwach	—	43 schwach	41-43	aussen innen
1/8 verd.	6 Sek.	—	—	—	39 schwach	40	41	41 s. schwach	—
1/16 verd.	7 Sek.	—	—	—	39	—	40	40—41	40—41
1/32 verd.	20 Sek.	—	—	—	—	—	—	42	39
1/64 verd.	1 M. 10 S.	1 Min.	—	—	—	—	—	43	43
1/128 verd.	2 M. 30 S.	1 M. 5 S.	—	—	—	—	—	40	40
1/256 verd.	2 M. 30 S.	2 M. 15 S.	—	—	—	—	—	—	—
1/512 verd.	3 M. 10 S.	—	—	—	—	—	—	—	eben sichtbar

Reduktase: Tropfenprobe.

Ein Tropfen nach 10 Minuten nicht entfärbt.

Also: Katalase, Oxydase, Peroxydase (bis zu 1 : 64).

Nr. 23. Dianthus caryophyllus, L. (Fig. 6.)

Wenig duftende rote Blüten. 25,5 g + 51 ccm Kochsalzlösung.

Katalase: volumetrisch, vorhanden. Nach 2 Stunden 12 1/2 mm.

Oxydase:

unverdünnt: Ring nach 1 1/4 Min. äusserst schwach.

1/2 verdünnt: nach 3 Min.

Peroxydase: a) Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt	nach	Maximalfarbe	nach	fällt nach
Unverdünnt:	blau	2 Sek.	81	1/4 Min.	1/2 Min.
1/2 verdünnt:	blau	2—3 Sek.	—	25 Sek.	40 Sek.
1/4 verdünnt:	blau	3 Sek.	—	—	1/2 Min.
1/8 verdünnt:	blau	17 Sek.	bräunlich	1 1/2 Min.	4 Min.
1/16 verdünnt:	bräunlich	—	bräunlich	1 1/2 Min.	4 Min.
1/32 verdünnt:	bräunlich	—	geringe Bräunung, nur Spuren.		
1/64 verdünnt:	schwach bräunlich, nach 4 1/2 Min.				

Peroxydase bis zu 1 : 16 inkl.

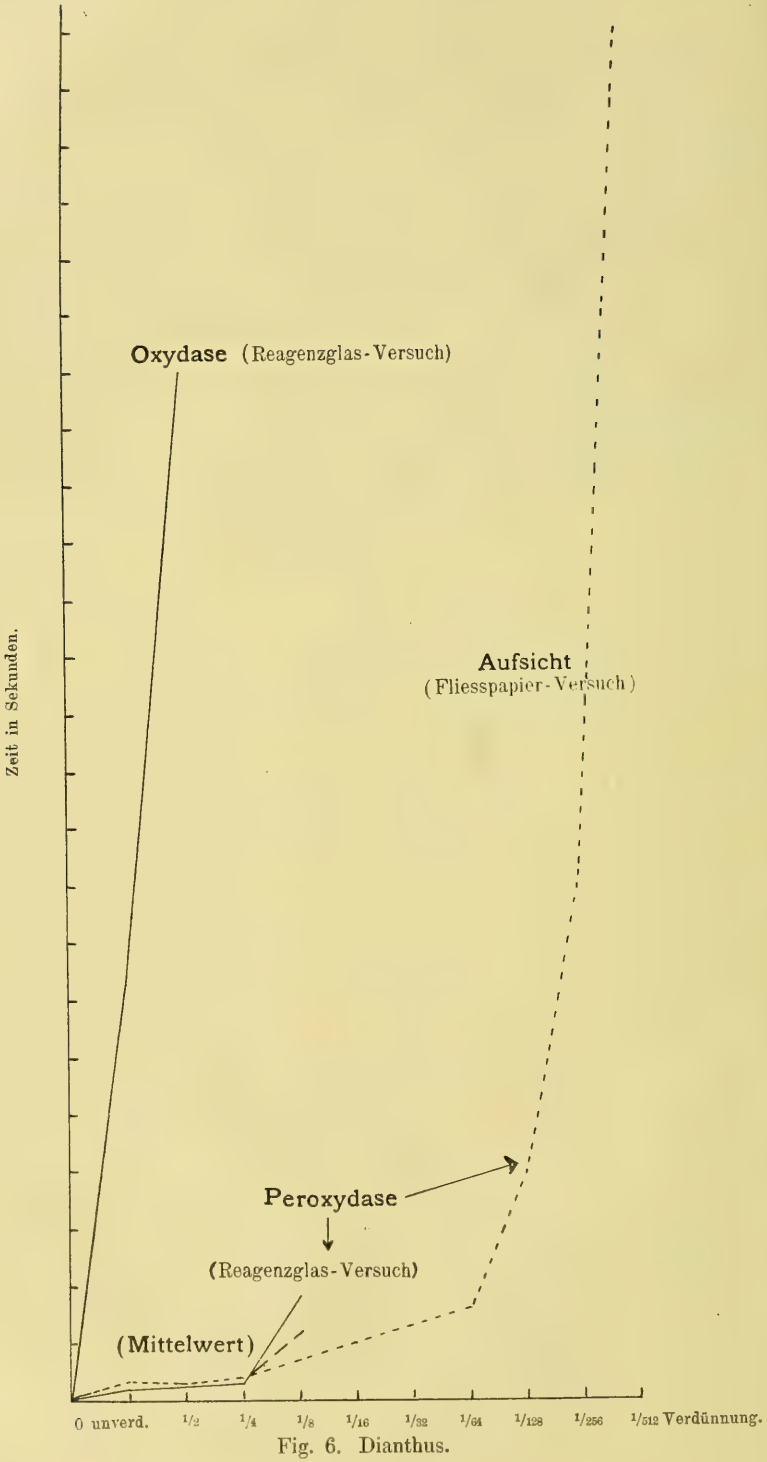


Fig. 6. Dianthus.

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung		Intensität des Ringes nach Farbenskala						
Konzentr.	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	3 Sek.	—	44	44	—	—	44	43
1/2 verdünnt	3 Sek.	—	43	43	44	44	44	42
1/4 verdünnt	4 Sek.	—	42—43	43	43	43	43	42
1/8 verdünnt	7 Sek.	—	40	42	42	42	42—43	40—41
1/16 verdünnt	10 Sek.	—	40	42—43	43	42—43	42—43	42—43
1/32 verdünnt	13 Sek.	—	25	39	40	41	41—42	42
1/64 verdünnt	16 Sek.	—	25	39	40	41	41—42	40
1/128 verdünnt	41 Sek.	—	25	39	39—40	40—41	41	42
1/256 verdünnt	1 M. 30 S.	—	—	—	25	39	40	40
1/512 verdünnt	4 Min.	—	—	—	—	—	—	39

sehr schwach

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung		Intensität des inneren Feldes nach Farbenskala						
Konzentr.	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	3 Sek.	—	25	—	—	42	42	40
1/2 verdünnt	3 Sek.	—	39	40	—	41	41—42	39—40
1/4 verdünnt	4 Sek.	—	39	41	41	41	41	39—40
1/8 verdünnt	7 Sek.	—	25	39	39	39	—	39
1/16 verdünnt	10 Sek.	—	—	—	39	39	39	39 schwach
1/32 verdünnt	13 Sek.	—	—	25	39	39	39	39
1/64 verdünnt	16 Sek.	—	—	—	—	—	25	25
1/128 verdünnt	41 Sek.	—	—	—	—	—	25	39
1/256 verdünnt	1 M. 30 S.	—	—	—	—	—	—	39
1/512 verdünnt	4 Min.	—	—	—	—	—	—	39

schwach

schwach

wenig

Peroxydase bis zu 1 : 256 inkl.

Reduktase: a) Tropfenprobe mit 1 : 50 Indigoblaulösung.
Erster Tropfen entfärbt nach 5 Min.
Zweiter Tropfen wenig entfärbt.
Dritter Tropfen nach 5 Min. unentfärbt.

b) auf der Kachel:
unverdünnt: bei einem Tropfen nach 4 Min. entfärbt.
1/2 verdünnt: bei „ Tropfen nach 10 Min. nicht entfärbt.

Also: Katalase, Oxydase (Spuren), Peroxydase, Reduktase (nur Spuren).

Nr. 24. Rosa.

Die Blütenblätter der roten Rose „Mister John Lang“ wurden zerkleinert und 85,5 g der Masse mit 171 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch mit 15 ccm Saft. Volumen, nach 2 Stunden gemessen: $2^1/_2$ mm.

Oxydase: Spuren.

Peroxydase: a) Reagenzglas.

Schon im unverdünnten Saft erst nach rund 3 Min. ein schwacher blauer Ring sichtbar.

b) Fliesspapier:

Schwache Reaktion beim unverdünnten Saft. Wenig Peroxydase.

Reduktase: a) Tropfenmethode:

Nach 10 Min. wurde ein Tropfen der Farblösung nicht entfärbt.

b) Kachelprobe:

Nach 10 Min. keine Reaktion.

Ergebnis: Katalase (wenig), Oxydase (Spur), Peroxydase (wenig).

Nr. 25. Rubus Idaeus, L.

100 g Blattmasse der Waldhimbeere wurden mit 200 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt, und nach $^1/_2$ Stunde wurde der Saft nicht abgepresst, sondern nur ablaufen gelassen.

Katalase: volumetrisch 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Nach 2 Stunden: die Kuppe voll entwickelt.

Oxydase: —.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Nur beim unverdünnten Saft deutliche Blaufärbung nach 15 Sek.

$^1/_2$ verdünnt: grau nach 20 Sek.

$^1/_4$ verdünnt: grau nach 3 Min.

$^1/_8$ verdünnt: gegen 1 : 16 schwach dunkler.

$^1/_{16}$ verdünnt: gegen 1 : 32 wenig dunkler.

b) Fliesspapier:

Keine Reaktion.

Tyrosinase: 2 ccm Saft + 10 Tropfen α-Naphtol. Keine Reaktion.

Reduktase: a) Tropfenmethode:

Erster Tropfen nach 2 Min. entfärbt.

Zweiter Tropfen nach 11 Min. nicht entfärbt.

b) Kachelprobe mit 1 : 500 Indigoblaulösung nach 10 Min.:

Bei einem Tropfen Saft vielleicht entfärbt.

Bei zwei Tropfen Saft nicht entfärbt.

Bei drei Tropfen Saft nicht entfärbt.

Ergebnis: Katalase (wenig), Peroxydase (wenig), Reduktase (Spuren).

Nr. 26. Rubus Idaeus, L. (Fig. 7.)

Die grünen Stiele der Himbeerblätter (der vorhergehenden Untersuchung) wurden zerkleinert. 105 g + 210 ccm Kochsalzlösung.

Katalase: 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 46 mm.

Tyrosinase: —.

Oxydase: —.

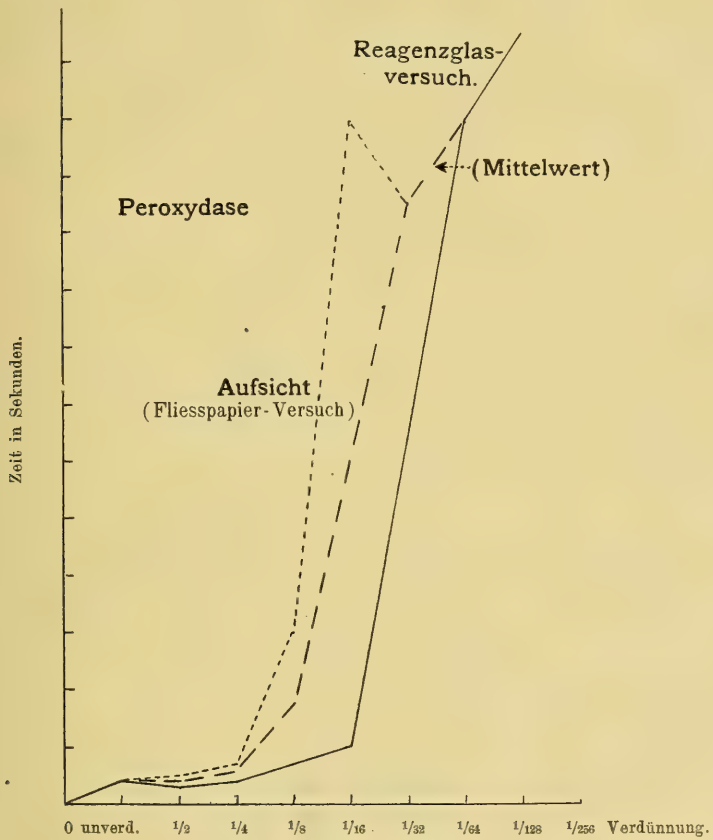


Fig. 7. Rubus Idaeus.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt	nach	Maximalfarbe	nach	fällt aus
Unverdünnt:	blau	4 Sek.	79	1/2 Min.	1 Min. 15 S.
1/2 verdünnt:	blau	3 Sek.	79	1/2 Min.	1 Min.
1/4 verdünnt:	blau	4 Sek.		—	1 Min. 15 S.
1/8 verdünnt:	blau	7 Sek.	39	1/2 Min.	1 Min.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt aus
1/16 verdünnt:	blau 10 Sek.	—	1 Min. 15 S.
1/32 verdünnt:	? —	—	1 Min. 45 S.
1/64 verdünnt:	? 2 Min.	sehr gering, gegen 1/128 noch sichtbar.	—
1/128 verdünnt:	? 2 Min. 15 S.	—	—

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität des Ringes nach Farbenskala						
Konzentr.	Durchs.	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	4 Sek.	—	39	40	42	—	42	25
1/2 verdünnt	—	4 1/2 Sek.	—	25	25	25	25	25	41—42
1/4 verdünnt	—	7 Sek.	—	25	25 schwach	25	25	25	25—39
1/8 verdünnt	—	30 Sek.	—	ganz schwach	25	25	25	25	25—39
1/16 verd.	55 Sek.	2 Min.	—	—	—	schwach			—
1/32 verd.	1 M. 5 S.	1 M. 45 S.	—	—	—	25	sehr gering		
1/64 verd.	—	—	—	nur Spuren					
1/128 verd.	?	?	—						

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität des inneren Feldes nach Farbenskala						
Konzentr.	Durchs.	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	4 Sek.	—	39	40	42	42—43	42	42 grünlich
1/2 verdünnt	—	4 1/2 Sek.	—	25—39	25—39	41—42	41—42	39-40	41—42 grünlich
1/4 verdünnt	—	7 Sek.	—	25	39	40	39—40	39	40?
1/8 verdünnt	—	30 Sek.	—	eben sichtbar	25 schwach	25	25	25	39
1/16 verd.	55 Sek.	2 Min.	—	—	—	—	sehr schwach		
1/32 verd.	1 M. 5 S.	1 M. 45 S.	—	—	—	—			
1/64 verd.	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1/128 verd.	?	?	—	—	—	—	—	—	—

Reduktase: a) Tropfenprobe mit 1 : 50 Indigo:
Erster Tropfen entfärbt in 3 Min.
Zweiter Tropfen nicht entfärbt in 10 Min.

b) Kachelprobe mit 1 : 500 Indigo:
Unverdünnt: bei einem Tropfen nach 15 Min. nicht entfärbt.
Ergebnis: Katalase, Peroxydase.

Nr. 27. Eierschwamm (Cantharellus cibarius).

150 g zerkleinerte Pilzmasse + 300 ccm Kochsalzlösung.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 67 mm.

Tyrosinase: —.

Oxydase: —.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Beim unverdünnten Saft wurde die Farbe etwas dunkler als die des Kontrollgläschens. Keine Blaufärbung, keine Peroxydase.

b) Fliesspapier:

Keine Reaktion.

Reduktase: a) Tropfmethode mit 1 : 50 Indigolösung:

Erster Tropfen entfärbt nach 3 Min.

Zweiter Tropfen nicht entfärbt nach 15 Min.

b) Kachelprobe:

Nach 10 Minuten bei einem Tropfen nicht entfärbt.

Ergebnis: nur Katalase (viel).

Nr. 28. Polyporacee.

Gelber, mittelgrosser Pilz vom Grunde einer Buche. 62 g Pilzmasse + 125 ccm Kochsalzlösung.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft (filtriert) + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 70 mm.

Tyrosinase: —.

Oxydase: —.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Bis zur Verdünnung 1 : 2 schwache Färbung, die, gegen die Verdünnung 1 : 4 gehalten, sichtbar ist.

Reduktase: —.

Ergebnis: Katalase (viel), Peroxydase (Spur).

Nr. 29. Trollius europaeus, L. (Fig. 8.)

70 g Blütenmasse + 140 ccm Kochsalzlösung.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 44 mm.

Tyrosinase: —.

Oxydase: wenig.

Unverdünnt:	blauer Ring nach 30 Sek.
1/2 verdünnt:	blauer Ring nach 30 Sek.
1/4 verdünnt:	blauer Ring nach 40 Sek.
1/8 verdünnt:	blauer Ring nach 50 Sek.
1/16 verdünnt:	gegen 1/32 etwas dunkler.
1/32 verdünnt:	gegen 1/64 kein Unterschied.

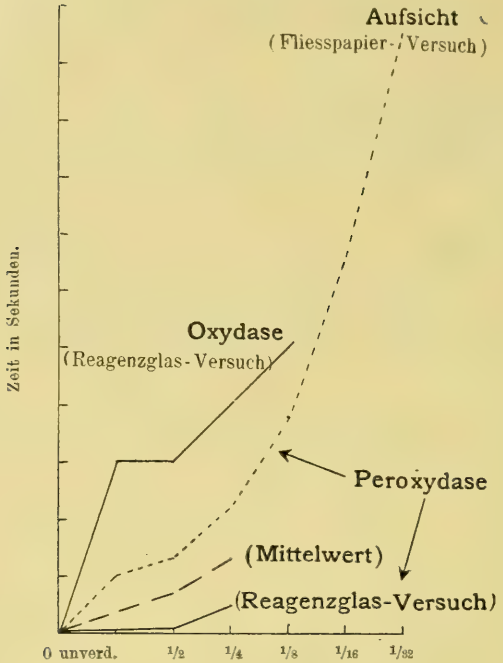


Fig. 8. Trollius europaeus.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt	nach	Maximalfarbe	fällt aus nach
unverdünnt:	blau	sofort	blaubraun	1 Min.
1/2 verdünnt:	blau	1 Sek.	braun	1 Min.
1/4 verdünnt:	blau	5 Sek.	schwachbraun	1 Min.
1/8 verdünnt:	?		—	—
1/16 verdünnt:	—		gegen 1/32 dunkler	—
1/32 verdünnt:	—		gegen 1/64 dunkler	—
1/64 verdünnt:	—		gegen 1/128 kein Unterschied	—

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung		Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentration	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	10 Sek.	—	39	39	39	39	40	—
1/2 verdünnt	13 Sek.	—	25	25	25	25	39-40	—
1/4 verdünnt	22 Sek.	—	25	25	25	25	—	—
1/8 verdünnt	38 Sek.	—	25 schwach		schwach		—	—
1/16 verdünnt	1,7 Min.	—	—	25	schwach		—	—
1/32 verdünnt	1,45 Min.	Benzidinreaktion						

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung		Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentration	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	10 Sek.	—	39	39	39	39	40	—
1/2 verdünnt	13 Sek.	—	25	25	25	25	25	—
1/4 verdünnt	22 Sek.	—	25	25	25	25	—	—
1/8 verdünnt	38 Sek.	—	25	schwach			—	—
1/16 verdünnt	1,7 Min.	—	25	schwach			—	—
1/32 verdünnt	1,45 Min.	Benzidinreaktion						

Reduktase: a) Tropfmethode:

Erster Tropfen	1 Sek.
Zweiter Tropfen	5 Sek.
Dritter Tropfen	15 Sek.
Vierter Tropfen	30 Sek.
Fünfter Tropfen	1 Min.
Sechster Tropfen	2 Min.

b) Kachelprobe:

Nach 10 Minuten bei einem Tropfen nicht entfärbt.

Ergebnis: Katalase, Oxydase (wenig), Peroxydase, Reduktase (nur wenig).

Nr. 30. Solanum tuberosum, L. (Fig. 9.)

Kartoffelblätter wurden zerkleinert und 247 g der Masse ohne die Stiele mit 250 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 42 mm.

Tyrosinase: —.

Oxydase: bei einer Probe mit wässerigem Benzidin von 45° C. konnte bis zu der Verdünnung 1 : 16 eine Reaktion wahrgenommen werden. Doch trat keine eigentliche Bläuung ein, wohl aber ein Dunkeln des an und für sich schon stark gefärbten (grünen) Saftes. Wenig Oxydase.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt nach
unverdünnt:	blau 5 Sek.	grünschwarz bald	30 Sek.
1/2 verdünnt:	blau 10 Sek.	grünschwarz	1 Min.
1/4 verdünnt:	blau 15 Sek.	grünschwarz	1,30 Min.
1/8 verdünnt:	blau 10 Sek.	bräunlich	1,30 Min.

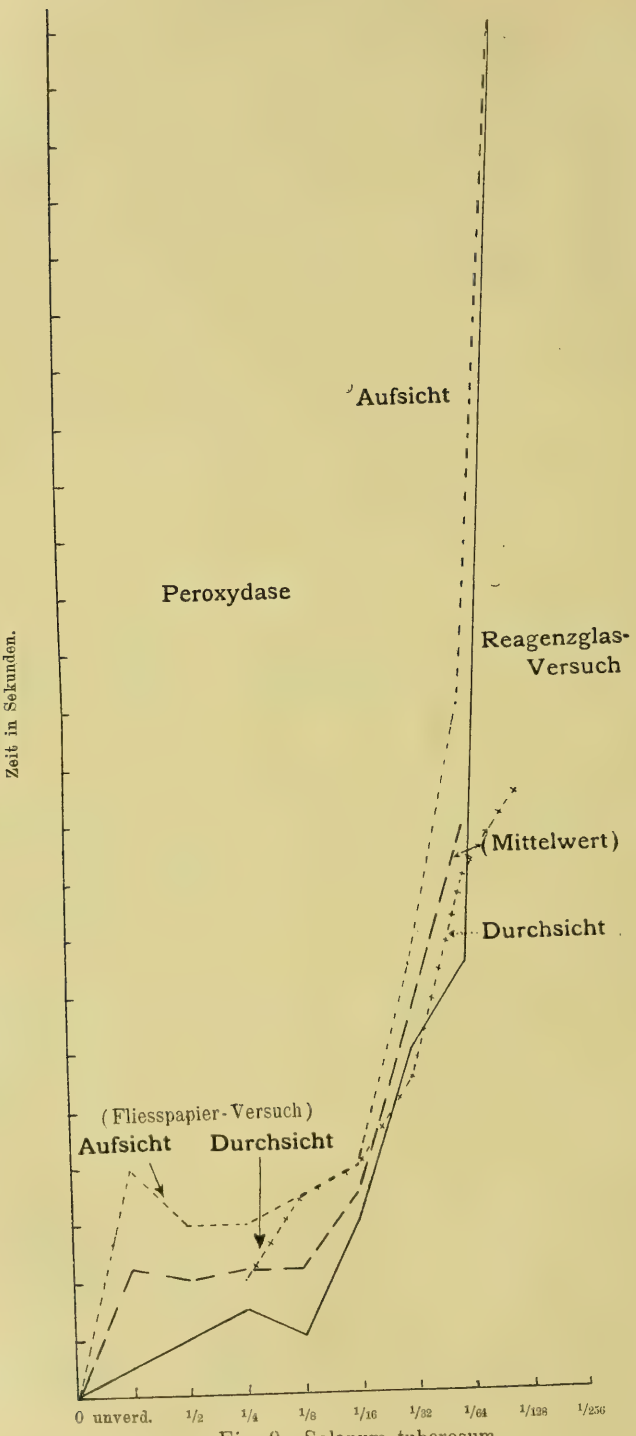


Fig. 9. Solanum tuberosum.

Konzentration	Farbeneintritt nach		Maximalfarbe nach	fällt nach
1/16 verdünnt:	blau	30 Sek.	grüngelb	40 Sek. 2 Min.
1/32 verdünnt:	—	1 Min.	gegen 1/64 dunkler	—
1/64 verdünnt:	—	1,15 Min.	gegen 1/128 dunkler	—
1/128 verdünnt:	—	4 Min.	gegen 1/256 eine Spur dunkler	—
1/256 verdünnt:	—	—	gegen 1/512 nicht dunkler	—

Bei dieser Versuchsreihe konnte die typische Blaufärbung nur schlecht wahrgenommen werden, da die Säfte sich alle rasch dunkel färbten, bei den hohen Konzentrationen fast schwarz, und zudem eine starke grüne Eigenfarbe besassen.

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	40 Sek.	—	—	41	41	41	42	42-43
1/2 verdünnt	—	30 Sek.	—	—	25	25	25	40	42
1/4 verdünnt	20 Sek.	30 Sek.	—	25	25	25	25	40	41-42
1/8 verdünnt	35 Sek.	35 Sek.	—	—	25	25	25	25	39
1/16 verdünnt	40 Sek.	40 Sek.	—	—	25	25	25	25	39
1/32 verdünnt	55 Sek.	1,15 Min.	—	—	25	25	25	25	25-39
1/64 verdünnt	1,13 Min.	2 Min.	—	—	—	25	—	25	25
1/128 verdünnt bis zu 1/128 inkl.	1,45 Min.	4 Min.	—	—	—	—	25 schwach	25	—

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	40 Sek.	—	41	41	41	41	42	42-43
1/2 verdünnt	—	30 Sek.	—	—	25	25	—	40	42
1/4 verdünnt	20 Sek.	30 Sek.	—	25	25	25	25	40	41-42
1/8 verdünnt	35 Sek.	35 Sek.	—	—	25	25	25	25	39-40
1/16 verdünnt	40 Sek.	40 Sek.	—	—	25	25	25	39-40	39
1/32 verdünnt	55 Sek.	1,15 Min.	—	—	25	25	25	39	39
1/64 verdünnt	1,13 Min.	2 Min.	—	—	—	—	25 schwach	25	25-39
1/128 verdünnt bis zu 1/128 inkl.	1,45 Min.	4 Min.	—	—	—	—	—	—	—

In einem bestimmten Konzentrationsintervall nimmt die Wirkung mit steigender Verdünnung zu, wofür wohl ebenfalls die Konzen-

trationsverminderung von Hemmungskörpern verantwortlich gemacht werden dürfte.

Reduktase: Tropfmethode:

Erster bis dritter Tropfen rasch entfärbt.
Bis neunter Tropfen entfärbt.

Ergebnis: Katalase (42 mm), Oxydase (wenig), Peroxydase (bis $^1/_{128}$), Reduktase (neun Tropfen).

Nr. 31. Solanum tuberosum, L. (Fig. 10.)

Die grünen Stiele der Blätter vom vorhergehenden Versuch wurden zerkleinert und 95 g der Masse mit 190 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt. Nach $^3/_4$ Stunde untersucht.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 50 mm.

Tyrosinase: —.

Oxydase:

unverdünnt: blauer Ring sofort.
$^1/_2$ verdünnt: blauer Ring nach 1—2 Sek.
$^1/_4$ verdünnt: blauer Ring.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt nach
unverdünnt:	blau 4 Sek.	grünblau 15 Sek.	30 Sek.
$^1/_2$ verdünnt:	blau 4 Sek.	bläulich, dann grünblau	15—30 Sek.
$^1/_4$ verdünnt:	— 11 Sek.	grünblau 20 Sek.	30 Sek.
$^1/_8$ verdünnt:	— 20 Sek.	schwach 30 Sek.	—
$^1/_{16}$ verdünnt:	— 20 Sek.	—	—
$^1/_{32}$ verdünnt:	— 1,30 Min.	schwache Farbe, gegen $^1/_{64}$ dunkler	—
$^1/_{64}$ verdünnt:	— 3 Min.	gegen $^1/_{128}$ ganz schwach dunkler	—
$^1/_{128}$ verdünnt:	— 4 Min.	äusserst gering, gegen $^1/_{256}$ eine Spur dunkler	—

Peroxydase bis $^1/_{32}$ inkl.

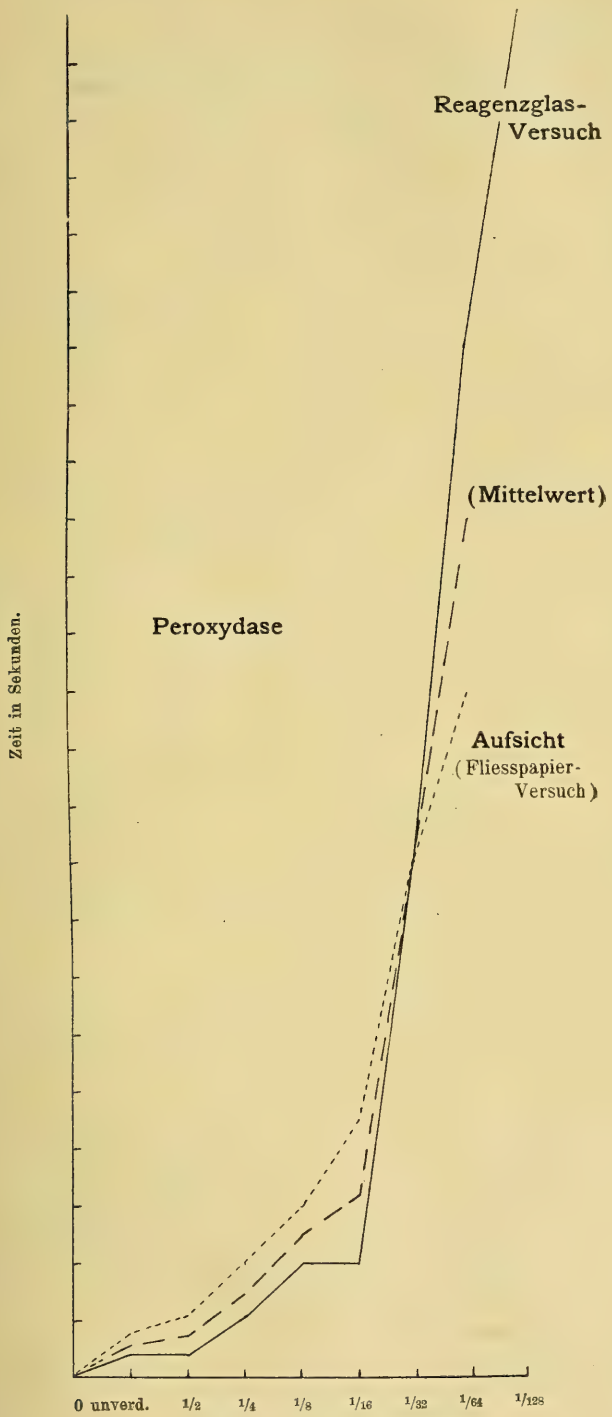


Fig. 10. Solanum tuberosum.

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	½	1	1½	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	8 Sek.	—	25	25	25	25	25	—
½ verdünnt	—	11 Sek.	—	25	25	25	25	25	—
¼ verdünnt	20 Sek.	20 Sek.	—	25	25	25	25	25	—
⅛ verdünnt	—	30 Sek.	—	—	25	25	25	25	—
1/16 verdünnt	—	45 Sek.	—	—	25	25	25	25	—
1/32 verdünnt	—	1,30 Min.	—	—	—	sehr schwach 25	25	25	—
1/64 verdünnt	—	2 Min.	—	—		schwach äusserst gering			
also bis zu 1/32 inkl.									

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	½	1	1½	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	8 Sek.	—	39	39	39	41	39-40	—
½ verdünnt	—	11 Sek.	—	—	39	39	39	39	—
¼ verdünnt	20 Sek.	20 Sek.	—	—	—	39	39	39	—
⅛ verdünnt	—	30 Sek.	—	—	25	schwach 39	39	39	—
1/16 verdünnt	—	45 Sek.	—	—	—	25	25	25	—
1/32 verdünnt	—	1,30 Min.	—	—	—	schwach —	—	25	schwach
1/64 verdünnt	—	2 Min.	—	—		äusserst gering			
also bis zu 1/32 inkl.									

Die Pfeile sollen die allmähliche Verstärkung zum Ausdruck bringen.

Reduktase: Kachelprobe:

Bei einem Tropfen nach ½ Stunde keine Reaktion.

Ergebnis: Katalase (50 mm), Oxydase (wenig), Peroxydase (1/32).

Nr. 32. Karotte (Möhre, gelbe Rübe) (Daucus carota). (Fig. 11.)

Die Blätter der gelben Rübe wurden zerkleinert und 182 g der Masse mit 250 ccm Kochsalzlösung ½ Stunde lang ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 47 mm.

Tyrosinase: —.

Oxydase: Spuren.

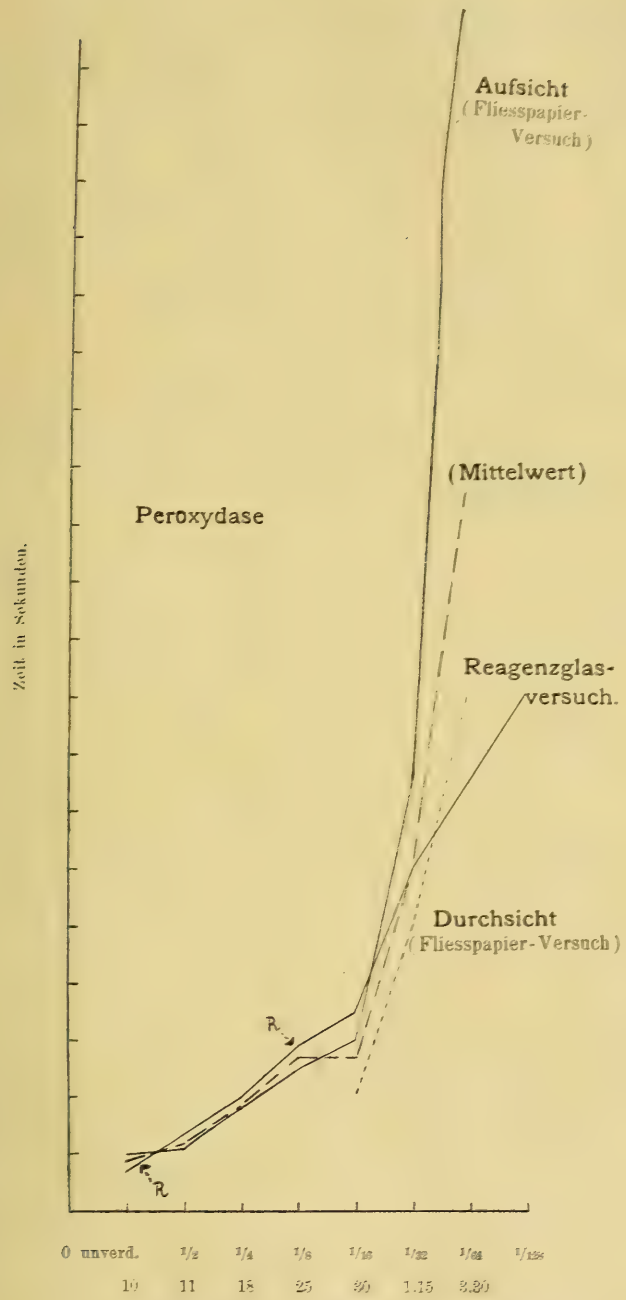


Fig. 11. Daucus carota.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt nach
unverdünnt:	7 Sek.	grünschwarz 30 Sek.	1,30 Min.
1/2 verdünnt:	13 Sek.	grünblau-schwarz 45 Sek.	1,45 Min.
1/4 verdünnt:	20 Sek.	dunkelgrün 1 Min.	2 Min.
1/8 verdünnt:	29 Sek.	graugrün 1,15 Min.	2,05 Min.
1/16 verdünnt:	35 Sek.	graugrün (heller) 1,30 Min.	2 Min.
1/32 verdünnt:	1 Min.	hellgrau 1 Min.	1,30 Min.
1/64 verdünnt:	1,15 Min.	schwachgrau 1,15 Min.	2 Min.
1/128 verdünnt:	1,30 Min.	äusserst schwach bis zu 1/32 inkl.	—

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	10 Sek.	—	25	25	25	25	25	25
1/2 verdünnt	—	11 Sek.	—	25	25	25	25	25-39	25-39
1/4 verdünnt	—	18 Sek.	—	25	25	25	25	25	25
1/8 verdünnt	—	25 Sek.	—	25	25	25	25	25	25
						gering			
1/16 verdünnt	20 Sek.	30 Sek.	—	25	25	25	25	25	25
						sehr gering			
1/32 verdünnt	50 Sek.	1,15 Min.	—	—	—	—	—	25	25
						äusserst gering			
1/64 verdünnt bis zu 1/32 inklusive	1,30 Min.	3,30 Min.	—	—	—	—	sehr gering		25

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	10 Sek.	—	—	39	39	40	40	39
1/2 verdünnt	—	11 Sek.	—	—	39	39	39	39	39
					→	→	→	→	→
1/4 verdünnt	—	18 Sek.	—	—	39	39	39	39	39
						→	→	→	→
1/8 verdünnt	—	25 Sek.	—	—	39	39	39	39	25-39
					gering	→	→	→	
1/16 verdünnt	20 Sek.	30 Sek.	—	—	—	25	25	39	25
						gering			
1/32 verdünnt	50 Sek.	1,15 Min.	—	—	—	—	25	39	39
						sehr gering			
1/64 verdünnt bis zu 1/32 inklusive	1,30 Min.	3,30 Min.	—	—	—	—	— fast nichts	—	25

Reduktase: a) Tropfmethode: keine Reaktion.

b) Kachelmethode: nach 15 Min. keine Reaktion.

Ergebnis: Katalase (47 mm), Oxydase (bis 1/2), Peroxydase (bis zu 1/32 inkl.).

Nr. 33. Karotte (Möhre, gelbe Rübe) (Daucus carota). (Fig. 12.)

Die Rüben selber wurden zerkleinert. 200 g + 400 ccm Kochsalzlösung; 1/2 Stunde Extraktion.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 64 mm.

Tyrosinase: —.

Oxydase: —.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt nach
unverdünnt:	8 Sek.	grau 45 Sek.	1 Min.
1/2 verdünnt:	13 Sek.	hellgrau —	1,45 Min.
1/4 verdünnt:	50 Sek.	gegen 1/8 dunkler	2 Min.
1/8 verdünnt:	1,15 Min.	gegen 1/16 dunkler	—
1/16 verdünnt:	1,30 Min.	gegen 1/32 eine Spur dunkler	—
1/32 verdünnt:	3 Min.	gegen 1/64 kein Unterschied bis zu 1/16 inkl.	—

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes								
Konzentr.	Durchs.	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	2 1/2	3	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	9 Sek.	—	25	25	25	25	25	25	25	25
1/2 verdünnt	27 Sek.	30 Sek.	—	25	25	25	25	25	25	25	25
1/4 verdünnt	40 Sek.	50 Sek.	—	—	25	25	25	25	25	25	25
1/8 verdünnt	1,15 Min.	1,15 Min.	—	—	—	25	25 gering	25	25	25	25
1/16 verdünnt	1,30 Min.	2 Min.	—	—	—	—	25	25 gering	25	25	25
1/32 verdünnt bis zu 1/16 inklusiv	1,45 Min.	2 Min.	—	—	—	—	—	— äusserst schwach	—	—	—

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentr.	Durchs.	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	9 Sek.	—	—	39	39	39	39	40
1/2 verdünnt	27 Sek.	30 Sek.	—	—	25	25	25—39	39	39
1/4 verdünnt	40 Sek.	50 Sek.	—	—	25	25	25	39	39
1/8 verdünnt	1,15 Min.	1,15 Min.	—	—	—	25 gering	25	39	39
1/16 verdünnt	1,30 Min.	2 Min.	—	—	—	—	—	25	39
1/32 verdünnt bis zu 1/16 inklusive	1,45 Min.	2 Min.	—	—	—	— sehr gering	—	—	—

Reduktase: Tropfmethode:
Nach 10 Min. keine Reaktion.
Ergebnis: Katalase (64 mm), Peroxydase (bis $^1/_{16}$ inkl.).

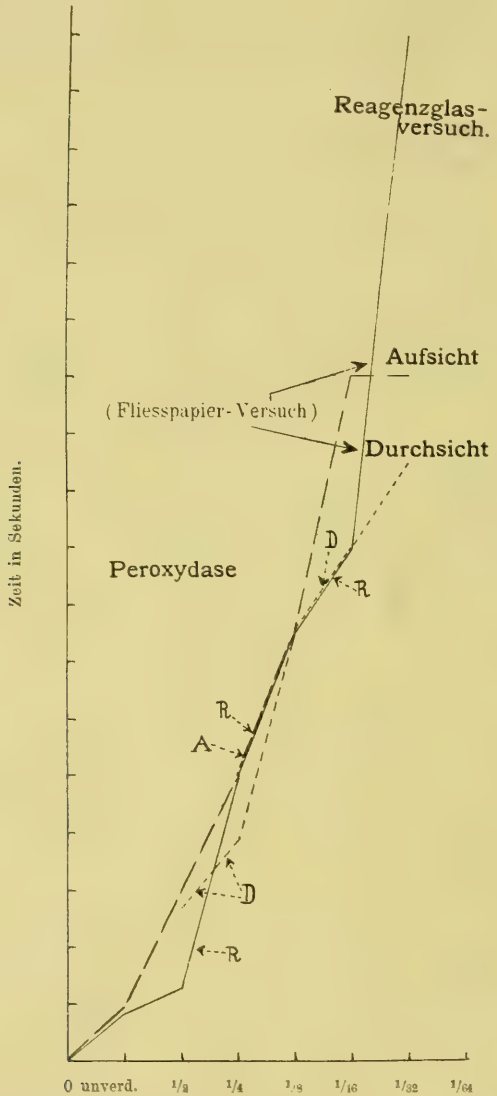


Fig. 12. Daucus carota.

Nr. 34. Boletus edulis.

200 g zerkleinerte Steinpilzmasse mit 400 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt, $^1/_2$ Stunde lang.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 % ig. Ausserordentlich stürmische Sauerstoffentwicklung; das Gärungsröhrchen schäumte über. Volumen nach ca. 3 Min. bereits 60 mm, nach 2 Stunden noch 32 mm (Verlust an Saft durch Überschäumen).

Tyrosinase: —.

Oxydase: Spuren.

Peroxydase: a) Reagenzglas: keine Reaktion.

b) Fliesspapier: keine Reaktion.

Reduktase: Nach beiden Proben keine Reaktion.

Ergebnis: Katalase (sehr viel), Oxydase (nur eine Spur, Reaktion bis zu $^1/_4$ inkl. sichtbar): unsicher.

Nr. 35. Solanum tuberosum, L. (Fig. 13.)

Kartoffelknollen wurden zerkleinert und 200 g der Masse, die ungefähr 100 ccm Wasser enthielt, mit 300 ccm Kochsalzlösung $^1/_2$ Stunde lang ausgelaugt.

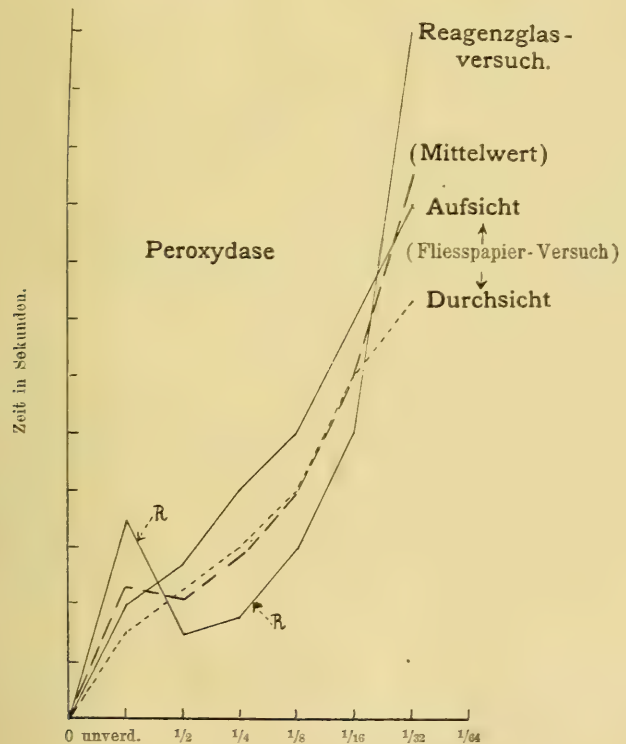


Fig. 13. Solanum tuberosum.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach:

1 Min.	15 mm
2 Min.	20 mm
3 Min.	35 mm
4 Min.	39 mm
5 Min.	41 mm
6 Min.	41½ mm
7 Min.	42½ mm
8 Min.	44 mm
9 Min.	45 mm
10 Min.	45½ mm
2 Std.	50½ mm

Tyrosinase: —.

Oxydase: qualitativ: ein deutlich blauer Ring mit 4 %iger alkoholischer Benzidinlösung. Quantitativ: wenig.

Peroxydase: qualitativ: stark blaue Färbung.

a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt nach
unverdünnt:	35 Sek.	violett 1 Min.	1,30 Min.
1/2 verdünnt:	15 Sek.	hellbraun 1 Min.	1,40 Min.
1/4 verdünnt:	18 Sek.	hellbraun —	—
1/8 verdünnt:	30 Sek.	lichtbraun —	fällt nicht
1/16 verdünnt:	50 Sek.	gegen 1/32 noch dunkler	—
1/32 verdünnt:	2 Min.	gegen 1/64 kaum sichtlich dunkler	—

bis zu 1/32 inkl.

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentr.	Durchs.	Aufsicht	0	1/2	1	1½	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	15 Sek.	20 Sek.	—	25	25	25	25	25—39	39
1/2 verdünnt	22 Sek.	27 Sek.	—	25	25	25	25	25—39	39
1/4 verdünnt	30 Sek.	40 Sek.	—	—	25	25	25	25	39
					→ gering				
1/8 verdünnt	40 Sek.	50 Sek.	—	—	kaum sichtbar		25	25	39
1/16 verdünnt	1 Min.	1,10 Min.	—	—	—	25	25	25	25
							äusserst schwach		
1/32 verdünnt	1,13 Min.	1,30 Min.	—	—	—	—	kaum sichtbar		
bis zu 1/32 inklusive									

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentr.	Durchs.	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	15 Sek.	20 Sek.	—	39	39	39	39	39	39—40
1/2 verdünnt	22 Sek.	27 Sek.	—	—	39	39	39	39	39
1/4 verdünnt	30 Sek.	40 Sek.	—	—	—	39	39	39	39
1/8 verdünnt	40 Sek.	50 Sek.	—	—	—	—	39	39	39
1/16 verdünnt	1 Min.	1,10 Min.	—	—	—	—	—	—	25
1/32 verdünnt	1,13 Min.	1,30 Min.	—	—	—	—	kaum sichtbar		
bis zu 1/32 inklusive									

Reduktase: a) Tropfmethode: nach 15 Min. keine Reaktion.

b) Kachelprobe: nach 30 Min. keine Entfärbung.

Ergebnis: Katalase (bis 50 1/2 mm), Oxydase (wenig) und Peroxydase (bis 1/32 inkl.).

Bei den nun folgenden Versuchen wurde noch auf den Eiweissgehalt der Säfte Rücksicht genommen. Eine Probe wurde am Safte aus den Kartoffelknollen vorgenommen. 2 ccm des unverdünnten Saftes wurden mit 1 ccm Esbach's Reagens versetzt und sodann mit einer Wasserzentrifuge zentrifugiert; es ergab sich 0,3 ccm Eiweissniederschlag. 2 ccm auf 1/2 verdünnten Saftes ergaben 0,1 ccm Eiweiss. 2 ccm Saft (1/4 verdünnt) ergab weniger Eiweiss als beim 1/2 verdünnten. Sicherlich wäre es von Vorteil, bei diesen Versuchen das Eiweiss auszufällen ohne Schädigung der Fermente. Esbach's Reagens ist aber offenbar nicht indifferent gegenüber diesen. Es wurde deshalb mit anderen Substanzen ein „Aussalzen" des Eiweisses probiert. Beim Versetzen von 2 ccm Saft mit 1 ccm heiss gesättigter Kochsalzlösung fiel nicht alles Eiweiss. Wird der Saft allein zentrifugiert, dann fällt nur wenig. Beim Zentrifugieren mit einer heiss gesättigten Ammoniumsulfatlösung fiel begreiflicherweise bedeutend mehr aus als beim Aussalzen mit Kochsalzlösung, doch nicht soviel wie beim Versetzen mit Esbach's Reagens, welches dann auch als Fällungsmittel beibehalten wurde.

Nr. 36. Pisum sativum, L. (Fig. 14.)

Erbsenhülsen wurden ausgesamt und die Samen zerkleinert. 200 g hiervon wurden mit 300 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt.

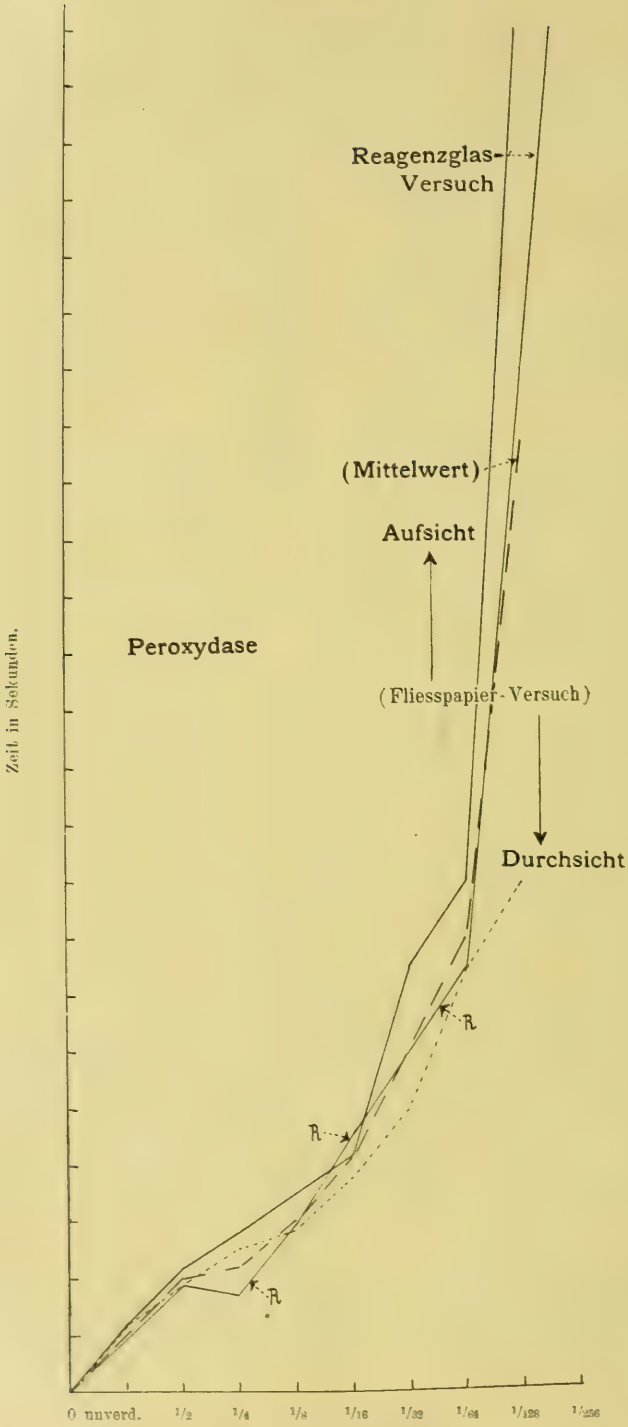


Fig. 14. Pisum sativum.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 % ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 55 1/2 mm (in 10 Min. waren 49 mm entwickelt).

Tyrosinase: —.

Oxydase: —.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach		Maximalfarbe nach	fällt nach
unverdünnt:	9 Sek.	55	1,30 Min.	—
1/2 verdünnt:	19 Sek.	64	2 Min.	—
1/4 verdünnt:	17 Sek.	64	2 Min.	—
1/8 verdünnt:	30 Sek.	64	heller 2 Min.	—
1/16 verdünnt:	45 Sek.		gegen 1/32 dunkler	3/4 Min.
1/32 verdünnt:	1 Min.		gegen 1/64 schwach dunkler	—
1/64 verdünnt:	1,15 Min.		gegen 1/128 dunkler, etwas bläulich	—
1/128 verdünnt:	3 Min.		gegen 1/256 eine Spur dunkler	—
1/256 verdünnt:	5 Min.		gegen 1/512 kein Unterschied	—

Reaktion bis zu 1/64 mit Sicherheit.

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	12 Sek.	12 Sek.	—	25	25	25-39	25-39	25-39	40
1/2 verdünnt	19 Sek.	22 Sek.	—	25	25	25	25	39	39
1/4 verdünnt	25 Sek.	28 Sek.	—	25	25	25	25	39	39
1/8 verdünnt	29 Sek.	35 Sek.	—	—	sehr gering 25	25	25	39	39
1/16 verdünnt	38 Sek.	43 Sek.	—	—	25	25	25	25	39
1/32 verdünnt	50 Sek.	1,15 Min.	—	—	—	gering 25	25	25	25
1/64 verdünnt	1,15 Min.	1,30 Min.	—	—	—	—	sehr gering 25	25	25
1/128 verdünnt	1,30 Min.	4 Min.	—	—	—	—	äusserst gering 25	25	25
Reaktion bis zu 1/64 inkl.							kaum sichtbar		

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	12 Sek.	12 Sek.	—	39	39	25-39	39-40	39	39
1/2 verdünnt	19 Sek.	22 Sek.	—	—	—	25 schwach	25 gering	39	39
1/4 verdünnt	25 Sek.	28 Sek.	—	25	25	25	25	39	39
1/8 verdünnt	29 Sek.	35 Sek.	—	—	25	25	25	39	39
1/16 verdünnt	38 Sek.	43 Sek.	—	—	—	25 gering	25	25	39
1/32 verdünnt	50 Sek.	1,15 Min.	—	—	—	25 sehr gering	25	25	25
1/64 verdünnt	1,15 Min.	1,30 Min.	—	—	—	— äusserst gering	25	25	25
1/128 verdünnt	1,30 Min.	4 Min.	—	—	—	— kaum sichtbar	—	25	25
Reaktion bis zu 1/64 inkl.									

Reduktase: a) Tropfmethode: keine Reaktion.

b) Kachelmethode: keine Reaktion.

Eiweiss: Fällung mit Esbach:

2 ccm Saft unverdünnt + 1 ccm Esbach.

2 ccm Saft 1/2 verdünnt + 1 ccm Esbach.

Menge des Eiweisses:

bei unverdünntem Saft: 0,5 ccm.

bei 1/2 verdünntem Saft: 0,2 ccm.

Ergebnis: Katalase (55 1/2), Peroxydase (1/64), Eiweiss (0,5 bzw. 0,2 ccm).

Nr. 37. Pisum sativum, L. (Fig. 15.)

Die Hülsen der Erbsen voriger Untersuchung wurden zerkleinert und 141 g der Masse mit 285 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: 16,5 mm. Nach 5 Min.: die Kuppe voll, nach 10 Min.: 3 mm.

Tyrosinase: —.

Oxydase:

unverdünnt: blau nach 1,15 Min.

1/2 verdünnt: blau nach 1,45 Min.

1/4 verdünnt: blau nach 5 Min., gegen 1/8 gehalten.

1/8 verdünnt: gegen 1/16 kein Unterschied.

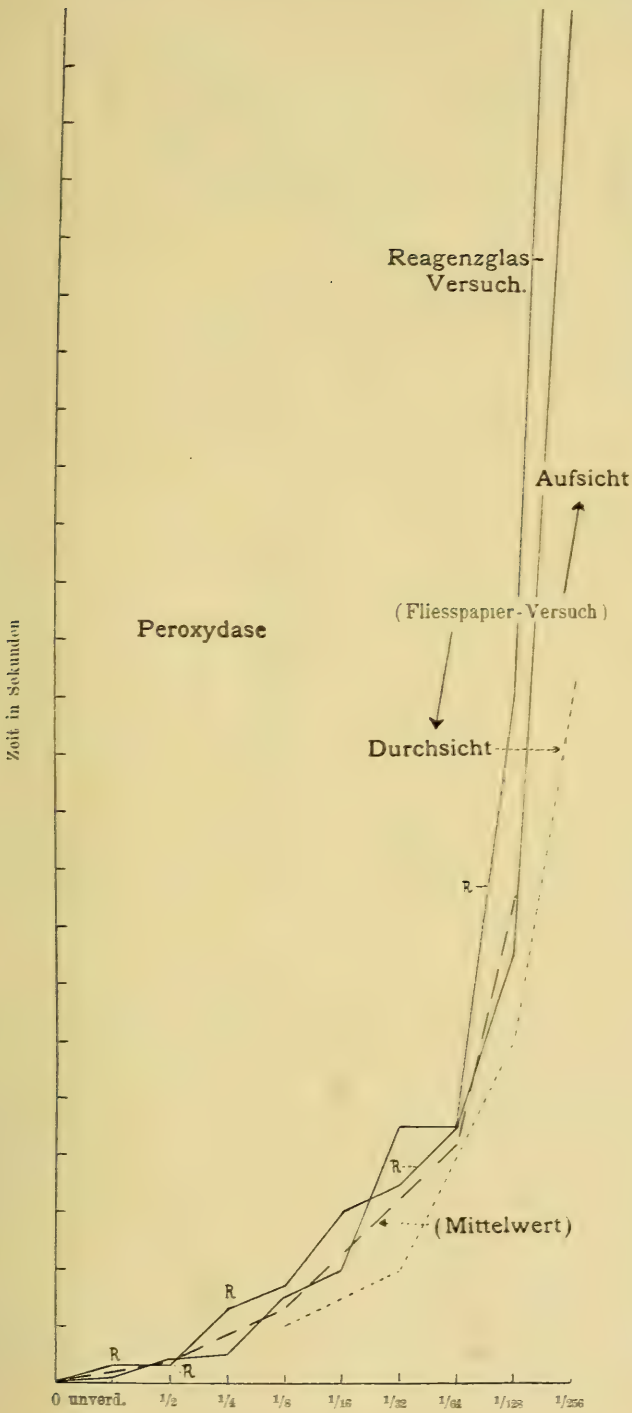


Fig. 15. Pisum sativum.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt nach
unverdünnt:	3 Sek.	79 (schwächer) 30 Sek.	35 Sek.
1/2 verdünnt:	4 Sek.	49 etwas grau 15 Sek.	30 Sek.
1/4 verdünnt:	13 Sek.	bräunlich 30 Sek.	30 Sek.
1/8 verdünnt:	17 Sek.	hellbraun —	40 Sek.
1/16 verdünnt:	30 Sek.	lichtbraun —	60 Sek.
1/32 verdünnt:	35 Sek.	gegen 1/64 dunkler —	1,15 Min.
1/64 verdünnt:	45 Sek.	gegen 1/128 dunkler —	—
1/128 verdünnt:	2 Min.	gegen 1/256 etwas dunkler —	—
1/256 verdünnt:	5 Min.	gegen 1/512 kein Unterschied	—

Reaktion bis zu 1/128 inkl.

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	1,30 Sek.	—	43	43	43	43	42-43	42-43
1/2 verdünnt	—	4 Sek.	—	26	26	26	26	42	42
1/4 verdünnt	—	6 Sek.	—	25	25-26	25-26	25-26	25	25
1/8 verdünnt	10 Sek.	15 Sek.	—	25	25	25	25	39	25
1/16 verdünnt	15 Sek.	20 Sek.	—	—	25	25	25	25	25
1/32 verdünnt	20 Sek.	45 Sek.	—	—	25	gering		25	25
1/64 verdünnt	40 Sek.	45 Sek.	—	—	—	25	sehr gering		25
1/128 verdünnt	1 Min.	1,15 Min.	—	—	—	—	äusserst gering		
1/256 verdünnt	2 Min.	4 Min.	—	—	—	—	—	—	—
bis zu 1/128 inkl.									

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	1,30 Sek.	—	43	43	43	43	42-43	42-43
1/2 verdünnt	—	4 Sek.	—	39	40	40	40-41	42	42
1/4 verdünnt	—	6 Sek.	—	39	39	39	39	39-40	39-40
1/8 verdünnt	10 Sek.	15 Sek.	—	25	39	39	39	39	39
1/16 verdünnt	15 Sek.	20 Sek.	—	39	39	39	39	39	39
1/32 verdünnt	20 Sek.	45 Sek.	—	—	39	gering		39	39
1/64 verdünnt	40 Sek.	45 Sek.	—	—	25	gering		25	55
1/128 verdünnt	1 Min.	1,15 Min.	—	—		äusserst gering			
1/256 verdünnt	2 Min.	4 Min.	—	—	—	—	—	—	—
bis zu 1/128 inkl.									

Reduktase: beide Proben nach je 15 Min. keine Reaktion.

Eiweiss: Volumen bei

unverdünntem Saft: 0,1 ccm,
1/2 verdünntem Saft: 0,05 ccm.

Ergebnis: Katalase (16,5 mm), Oxydase (bis zu 1/4 inkl.), Peroxydase (bis zu 1/128 inkl.), Eiweiss (0,1 bzw. 0,05).

Nr. 38. Phaseolus. (Fig. 16.)

Gewöhnliche grüne Bohnen wurden enthülst, die Samen zerkleinert und 51 g hiervon mit 102 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach:

1 Min.	Kuppe voll.
2 Min.	1 mm
3 Min.	4 mm
4 Min.	6 mm
5 Min.	8 mm
6 Min.	10 mm
7 Min.	11,5 mm
8 Min.	14,5 mm
9 Min.	16 mm
10 Min.	18 mm
2 Stunden	64,5 mm

Tyrosinase: —.

Oxydase: —.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt aus
unverdünnt:	9 Sek.	78—79 dunkelviolett (rötlich) 1 Min.	—
1/2 verdünnt:	11 Sek.	89—90 rötlich nach 1,30 Min.	—
1/4 verdünnt:	5 Sek.	89 nach 2 Min., 90 nach 10 Min.	—
1/8 verdünnt:	15 Sek.	88 nach 2 Min., 88—89 nach 4 Min., 89 nach 6 Min., 90 nach 10 Min.	—
1/16 verdünnt:	18 Sek.	blassrot 88 nach, 7 Min.	—
1/32 verdünnt:	21 Sek.	rosa 87 ganz hell nach 10 Min.	—
1/64 verdünnt:	33 Sek.	blassrosa	—
1/128 verdünnt:	2,30 Min.	gering, dunkler als 1/256	—

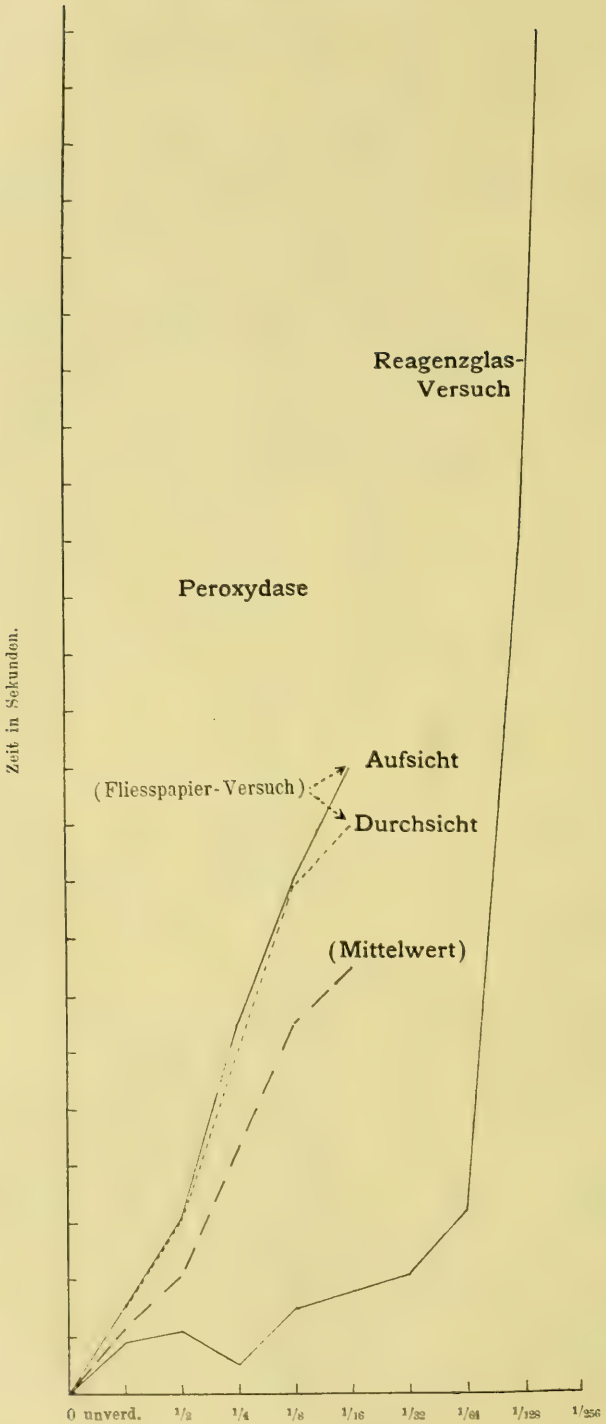


Fig. 16. Phaseolus.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe	fällt aus
1/256 verdünnt:	5 Min.	eine Spur dunkler als 1/512 (Benzidinreaktion?)	—
1/512 verdünnt:	5 Min.	kein Unterschied gegen 1/1024	—

Reaktion: bis zu 1/64 sicher.

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Feldes						
Konzentr.	Durchs.	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	16 Sek.	—	—	—	—	87	87	87
1/2 verdünnt	32 Sek.	32 Sek.	—	87	87	82	87	87	87
1/4 verdünnt	—	63 Sek.	—	—	—	87	87	87	87
1/8 verdünnt	1,30 Min.	90 Sek.	—	—	—	—	87 (gering)	87	87
1/16 verdünnt	1,40 Min.	1,50 Min.	—	—	—	—	(sehr gering) kaum sichtbar		
Reaktion bis 1/8 inklusive									

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Ringes						
Konzentr.	Durchs.	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	16 Sek.	—	87	87	87	87	87	87
1/2 verdünnt	32 Sek.	32 Sek.	—	87	87	87	87	87—88	87
1/4 verdünnt	—	63 Sek.	—	—	—	87	87	87	87
1/8 verdünnt	1,30 Min.	90 Sek.	—	—	—	87 (gering)	87	87	87
1/16 verdünnt	1,40 Min.	1,50 Min.	—	—		(sehr gering) kaum sichtbar			
Reaktion bis 1/8 inklusive									

Reduktase: nach beiden Methoden nach 15 Min. keine Reaktion.

Eiweiss: 2 ccm Saft + 1 ccm Esbach, 1/2 Stunde zentrifugiert:

unverdünnt: 0,3 ccm Niederschlag;

1/2 verdünnt: 0,12 ccm Niederschlag.

Ergebnis: Katalase (64,5 mm), Peroxydase (1/8 bzw. 1/64 ?), Eiweiss (0,3 bzw. 0,12 ccm).

Nr. 39. Phaseolus. (Fig. 17.)

Die Hülsen der Bohnen des vorigen Versuches wurden ebenfalls zerkleinert und 200 g der Masse mit 400 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt.

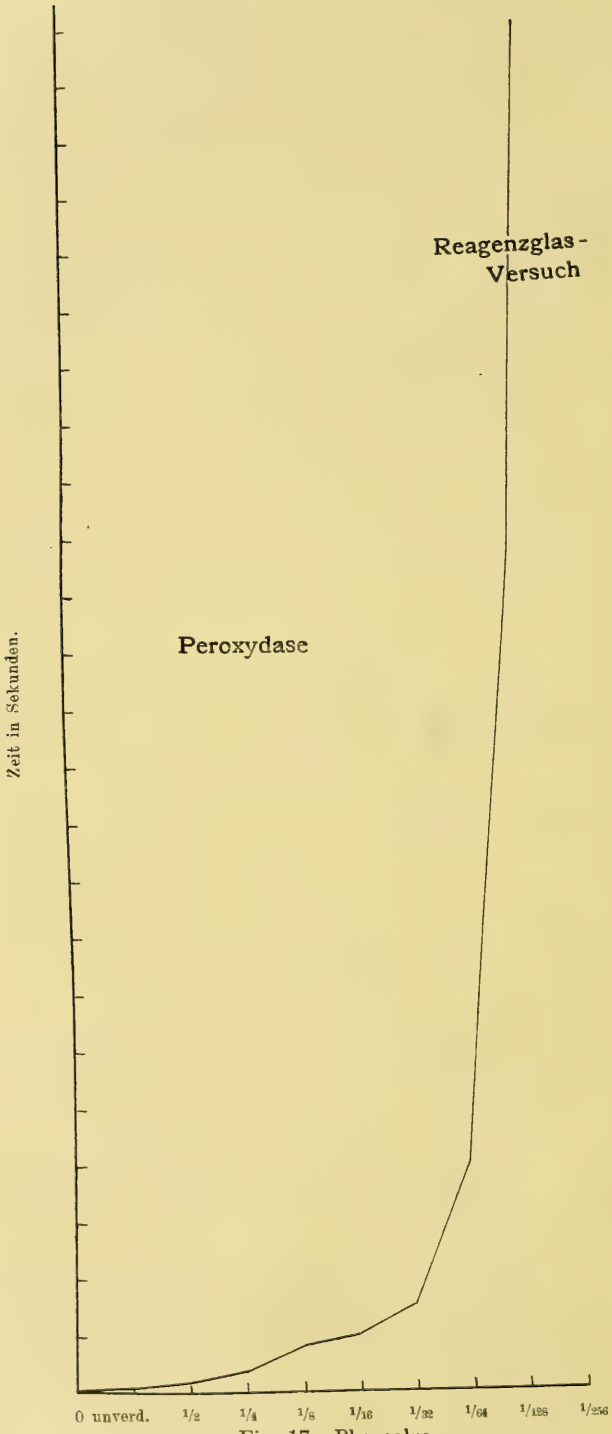


Fig. 17. Phaseolus.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach:

1 Min.	5 mm
2 Min.	15 mm
3 Min.	23 mm
4 Min.	31 mm
5 Min.	36 mm
6 Min.	41,5 mm
7 Min.	45,5 mm
8 Min.	47 mm
9 Min.	50 mm
10 Min.	51 mm
2 Stunden	59 mm

Tyrosinase: —.

Oxydase: —.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt nach
unverdünnt:	1—2 Sek.	28 ca. 2 Sek.	3/4 Min.
1/2 verdünnt:	2 Sek.	hellgrünblau, braun nach 1 Min.	1 Min.
1/4 verdünnt:	3—4 Sek.	25 grüner, hellbraun	1,10 Min.
1/8 verdünnt:	8 Sek.	25 sehr hell, nach grün	1,30 Min.
1/16 verdünnt:	10 Sek.	blaugrünlich, sehr hell, hellgrau nach 3 Min.	3 Min.
1/32 verdünnt:	15 Sek.	25 äusserst hell	3,05 Min.
1/64 verdünnt:	40 Sek.	gegen 1/128 dunkler	—
1/128 verdünnt:	3 Min.	gegen 1/256 dunkler	—
1/256 verdünnt:	5 Min.	gegen 1/512 kein Unterschied	—

Reaktion bis zu 1/128 inkl.

Ergebnis: Katalase (59 mm), Peroxydase (nach Probe 1) 1/64 sicher.

Nr. 40. Prunus avium, L. (Fig. 18.)

Rotschwarze Kirschen wurden entkernt und das Fruchtfleisch zerkleinert. 200 g der Masse wurden mit 300 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt. Der Saft hatte starke Eigenfarbe.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: wenig, nur eine grössere Blase.

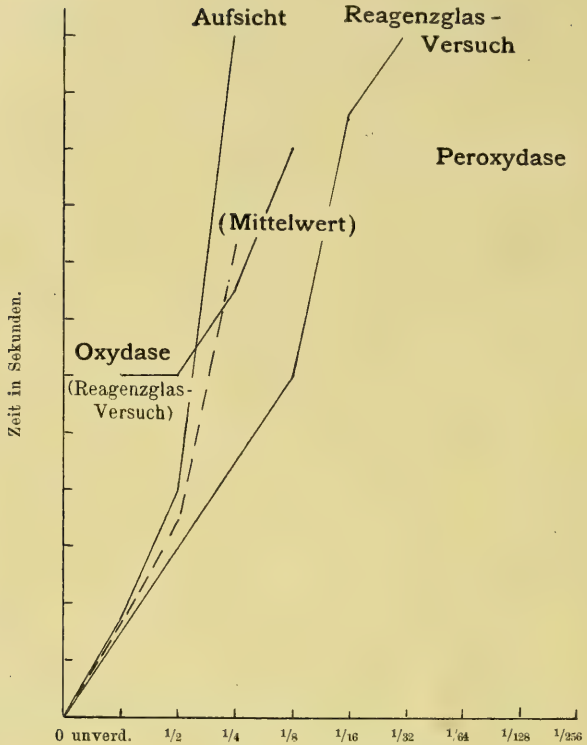


Fig. 18. Prunus avium.

Tyrosinase: vorhanden.

Oxydase:

unverdünnt: blau nach 1 Min.

1/2 verdünnt: blau nach 1 Min., gegen 1/4 gehalten.

1/4 verdünnt: bläulich, gegen 1/8 nach 1,15 Min.

1/8 verdünnt: nach 1,30—1,45 Min. bläul., gegen 1/16, doch sehr gering.

Bis 1/8 inkl.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt nach
unverdünnt:	15 Sek.	1 Min.	sofort
1/2 verdünnt:	30 Sek.	?	30 Sek.
1/4 verdünnt:	45 Sek.	?	1 Min.
1/8 verdünnt:	1—1,15 Min.	gegen 1/16 dunkler	—
1/16 verdünnt:	1,45 Min.	gegen 1/32 dunkler	—
1/32 verdünnt:	2 Min.	kaum sichtbar (kann aber Benzidinreaktion sein)	—

Reaktion: bis zu 1/32 inkl.

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	15–20 Sek.	—	—	—	40	40	40	41-42
1/2 verdünnt	50 Sek.	40 Sek.	—	—	—	39	39	39	39
1/4 verdünnt	—	2 Min.	—	—	—	—	39	39	39
bis zu 1/4 inklusive							sehr gering		

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	15–20 Sek.	—	—	40	40	40	40	41
1/2 verdünnt	50 Sek.	40 Sek.	—	—	—	39	39	39	39
1/4 verdünnt	—	2 Min.	—	—	—	—	39	39	39
bis zu 1/4 inklusive							sehr gering		

Reduktase: nach beiden Proben keine Reaktion.

Eiweiss: 2 ccm Saft + 1 ccm Esbach's Reagens:

unverdünnt: 0,09 ccm Niederschlag;

1/2 verdünnt: 0,04—0,05 ccm Niederschlag.

Ergebnis: Katalase (wenig), Oxydase (bis 1/8 inkl.), Peroxydase (bis zu 1/32 bzw. 1/4, wenig), Eiweiss (0,09 bzw. 0,04—0,05 ccm), Tyrosinase.

Nr. 41. Prunus avium, L. (Fig. 19.)

Weisse bis hellrote Kirschen wurden ausgekernt und 200 g des Fruchtfleisches mit 400 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 % ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: eine grössere Gasblase.

Tyrosinase: —.

Oxydase:

unverdünnt: blauer Ring nach 3/4 Min.

1/2 verdünnt: deutlich blau nach 1 Min.

1/4 verdünnt: gegen 1/8 dunkler nach 2 Min.

1/8 verdünnt: gegen 1/16 etwas dunkler nach 3,30 Min. Reaktion bis zu 1/4 inkl.

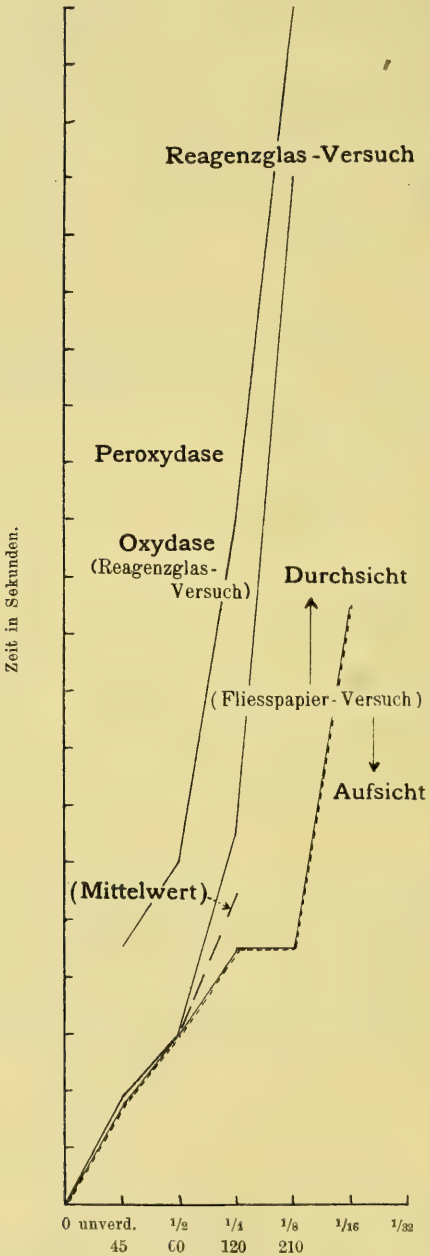


Fig. 19. Prunus avium

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt aus
unverdünnt:	18—19 Sek.	blauviolett 1 Min.	1,45 Min.
1/2 verdünnt:	30 Sek.	hellviolett	1,30 Min.
1/4 verdünnt:	60—70 Sek.	hellviolett, sehr hell	2,30 Min.
1/8 verdünnt:	3 Min.	—	—

Reaktion bis zu 1/4 inkl.

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	18 Sek.	18 Sek.	—	87	42	42-43	42-43	43	42-43
1/2 verdünnt	30 Sek.	30 Sek.	—	87	87	87-40	40	42-43	42-43
1/4 verdünnt	45 Sek.	45 Sek.	—	—	87	87	87	41-42	42
1/8 verdünnt	45 Sek.	45 Sek.	—	—	—	87	87	41-42	42
1/16 verdünnt	1,45 Min. bis 1/8 inkl.	1,45 Min. bis 1/8 inkl.	—	—	—	gering äusserst geringe Farbe			

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentration	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	18 Sek.	18 Sek.	—	—	40	40	40	41-42	42
1/2 verdünnt	30 Sek.	30 Sek.	—	—	—	42	39	40	41-42
1/4 verdünnt	45 Sek.	45 Sek.	—	—	—	—	39	40	39-40
1/8 verdünnt	45 Sek.	45 Sek.	—	—	—	—	39	39	39
1/16 verdünnt	1,45 Min. bis 1/8 inkl.	1,45 Min. bis 1/8 inkl.	—	—	—	gering äusserst geringe Farbe			

Reduktase: nach beiden Proben keine Reaktion.

Eiweiss: 2 ccm Saft + 1 ccm Esbach:

unverdünnt: 0,3 ccm Niederschlag;

1/2 verdünnt: 0,1 ccm Niederschlag.

Ergebnis: Katalase (wenig), Oxydase (bis 1/4 inkl.), Peroxydase (bis 1/4 bzw. 1/8), Eiweiss (0,3 bzw. 0,1 ccm).

Nr. 42. Rubus idaeus, L. (Fig. 20.)

Am 30. Oktober wurden die Blätter der Waldhimbeere zerkleinert und zu 100 g der Blattmasse 200 ccm Kochsalzlösung gegeben.

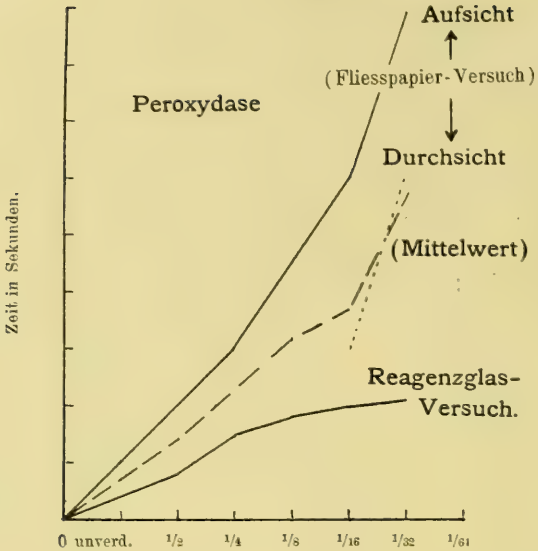


Fig. 20. Rubus idaeus.

Katalase: volumetrisch; 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 % ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: nur die halbe Kuppe voll.

Tyrosinase: —.

Oxydase: —.

Peroxydase: a) Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach	fällt aus
unverdünnt:	4 Sek.	—	—
1/2 verdünnt:	8 Sek.	—	—
1/4 verdünnt:	15 Sek.	—	—
1/8 verdünnt:	18—19 Sek.	schwächer	—
1/16 verdünnt:	20 Sek.	gering	—
1/32 verdünnt:	21 Sek.	Spuren, kaum	—
	bis zu 1/32 inkl.		

b) Fliesspapier:

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des Ringes						
Konzentr.	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	10 Sek.	—	—	—	39	—	—	—
1/2 verdünnt	—	20 Sek.	—	—	—	—	39	gering	—
1/4 verdünnt	—	30 Sek.	—	—	—	—	—	—	—
1/8 verdünnt	—	45 Sek.	—	—	39	—	—	—	—
1/16 verdünnt	30 Sek.	60 Sek.	—	—	—	—	—	—	—
1/32 verdünnt	60 Sek.	90 Sek.	—	äusserst geringe Farbe					
bis zu 1/32 inklusive									

Fortsetzung.

Eintritt der Bläuung			Intensität nach Farbenskala des inneren Feldes						
Konzentr.	Durchsicht	Aufsicht	0	1/2	1	1 1/2	2	vor Trocknung	nach Trocknung
unverdünnt	—	10 Sek.	—	—	—	—	—	—	—
1/2 verdünnt	—	20 Sek.	—	—	—	—	—	—	—
1/4 verdünnt	—	30 Sek.	—	—	—	—	—	—	—
1/8 verdünnt	—	45 Sek.	—	—	—	—	—	—	—
1/16 verdünnt	30 Sek.	60 Sek.	—	—	—	—	—	—	—
1/32 verdünnt	60 Sek.	90 Sek.	—	—	—	—	—	—	—
bis zu 1/32 inklusive									

Reduktase: —.

Eiweiss: —.

Ergebnis: Katalase (wenig, 1/2 Kuppe), Peroxydase (bis zu 1/32 inkl.).

Zu allen dargelegten Untersuchungen über das qualitative und quantitative Vorkommen der Oxydationsfermente ist in den beigegebenen Abbildungen eine graphische Darstellung ausgeführt, die häufig einen besseren Überblick über die vorhandenen Resultate zu liefern vermag als die Tabelle.

In Worten kurz zusammengefasst enthält dieses Kapitel folgende Ergebnisse:

Die von mir untersuchten Pflanzen und Pflanzenteile, die mit Ausnahme der Kartoffel und der Erbse bisher meines Erachtens noch nicht in systematischer und umfangreicher Weise auf das quantitative Vorkommen der wichtigsten Oxydationsfermente untersucht worden sind, sprechen ebenfalls für eine ubiquitäre Verbreitung der Oxydationsfermente (im engeren Sinn). Denn bei 42 Untersuchungen wurde in 40 Fällen Peroxydase[1]), in 37 Fällen Katalase, 18 mal Reduktase und 17 mal Oxydase festgestellt; ausserdem ist ein vereinzelter Fall von Tyrosinase[2]) zu erwähnen. Die Gegenwart von Eiweiss ergab sich in den vier nach dieser Richtung hin geprüften Proben. Es muss sehr auffallen, dass gerade Katalase und

1) In drei Fällen, wo auf Peroxydase geprüft worden ist, wurde nicht auf Katalase geprüft, so dass von den 40 Peroxydaseversuchen drei in Abzug zu bringen sind. Es kommen dann für jedes Ferment die gleiche Anzahl, nämlich 37 Feststellungen, heraus.

2) Tyrosinase ist viel seltener; sie wurde bei 18 Untersuchungen, bei denen auf sie Rücksicht genommen wurde, nur einmal festgestellt. Es sei daher dieser Befund mit Rücksicht auf die Möglichkeit irgendwelcher Versuchsfehler nur mit Vorbehalt angeführt.

Peroxydase nur in drei Fällen im Vorkommen unterschieden sind. Fast auf der ganzen Linie konnten beide Fermentwirkungen, und zwar in 23 Fällen in einander parallel gehender Stärke, beobachtet werden. So war in 13 Fällen viel Katalase und viel Peroxydase vorhanden, und zehnmal wurde wenig Katalase und korrespondierend auch wenig Peroxydase konstatiert. Eine solche 23 mal festgestellte Tatsache drängt geradezu zu der Annahme einer engeren Beziehung der beiden fraglichen Fermente, ja zur Annahme ihrer Identität. Eine Ausnahme von der Regel weisen die Pilzversuche auf, bei denen einem abnorm hohen „Katalasegehalt" ein völliger Mangel an Peroxydase gegenübersteht. Die im „Allgemeinen Teil" dargelegte Auffassung von der Konkurrenz der Peroxydase- und Katalasereaktion, wobei die schneller verlaufende obsiegt, wird dieser, der Identität des katalysierenden und des peroxydierenden Prinzips nur scheinbar zuwiderlaufenden Tatsache, wie schon an anderer Stelle ausgeführt worden ist, völlig gerecht. Das Fehlen der Peroxydase würde daher einfach durch eine besonders grosse Geschwindigkeit der katalysierenden Reaktion bedingt sein, eine Annahme, die die Versuche an Pilzen in auffallender Weise zu stützen scheinen. Oxydase und Reduktase scheinen eine weit geringere Verbreitung zu haben. Für das erstgenannte Enzym mag dies jedoch dadurch vorgetäuscht sein, dass die Peroxyde, welche nach der Bach-Chodat'schen Auffassung in den Geweben die Rolle des Wasserstoffsuperoxyds beim künstlichen Peroxydaseversuch vertreten (während das peroxydierende, fermentative Prinzip identisch ist), nur schwierig und unvollständig zu extrahieren sind. Die direkte Oxydasenwirkung tritt daher nur in einem Teil der Fälle und erheblich abgeschwächt hervor. Erst nach Wasserstoffsuperoxydzusatz vermag sich das latente oxydative Vermögen — als Peroxydasewirkung bezeichnet — voll zu entfalten. Was die Reduktase betrifft, die in 8 von 18 Fällen zusammen mit Oxydase vorkam, so liegen die Verhältnisse hier offenbar ganz ähnlich wie bei der Reduktase der Milch, wo ausser der Eigenreduktase der steril entnommenen Flüssigkeit der durch enzymhaltige Zersetzung bedingte, mit der Keimzahl zunehmende Reduktasegehalt in Betracht kommt. Der auffallend niedrige oder ganz negative Reduktasebefund bei den meisten nach $^1/_4$- oder $^1/_2$ stündiger Extraktion sofort in Untersuchung genommenen Proben steht wohl damit in Zusammenhang. Doch dürfte erst die Differentialuntersuchung mittels formalinfreier und formalinhaltiger Methylenblau-

lösung eine Entscheidung über den wahren Reduktasegehalt des Pflanzensaftes als solchem geben, da die durch fremde Keime bedingte Reduktion nur das formalinfreie, nicht aber das formalinhaltige Methylenblau reduzieren soll, während die Eigenreduktase durch das Antiseptikum nicht beeinflusst wird. Auch wird eine exakte Reduktasebestimmung nur bei Ausschluss von Sauerstoff möglich, d. h. also unter Kautelen, wie sie Burri in jüngster Zeit in Anwendung bringt. Es lassen sich dann noch Reduktasequantitäten ermitteln, die bei Sauerstoffanwesenheit nicht nachweisbar sind, und nach den Ergebnissen einer später erst mittelst des Burri'schen Sauerstoffabsperrverfahrens angewendeten Methode der Reduktasebestimmung zu schliessen, wird sich wohl auch die Reduktase als ein ebenso allgemein verbreitetes Prinzip wie das Peroxydase-Katalasesystem darstellen und sich im Einklang mit der in dieser Arbeit vertretenen Auffassung möglicherweise als mit dem letzteren identisch oder zum mindesten gekoppelt erweisen.

Die vorliegenden Untersuchungen brachten auch schon kurz Aufschluss über den Sitz der Fermente in den einzelnen Pflanzenorganen; hierauf näher einzugehen ist die Aufgabe des folgenden Kapitels.

Kapitel 3. Lokalisation der Oxydationsfermente im pflanzlichen Organismus.

Im vierten Kapitel des „Allgemeinen Teiles" war erwähnt worden, dass sich bei der Kartoffelknolle und der Zuckerrübe besonders in den peripherischen Zellschichten viel „Katalase" und „Peroxydase" vorfindet. Ferner war Freedericksz, Annahme, dass das Mesophyll der Hauptsitz der „Oxydationsfermente" sei, mitgeteilt worden, und endlich wurde im vorhergehenden Kapitel auf die Verteilung der „Oxydationsfermente" auf die einzelnen Pflanzenpartien hingewiesen. Im Anschluss daran sollen nun in diesem Abschnitt lediglich die Ergebnisse meiner eigenen Arbeit, soweit sie die Lokalisation der Fermente betreffen, mitgeteilt werden. Nach den Darlegungen im sechsten Kapitel des „Allgemeinen Teiles", die im folgenden im Hinblick auf die Fragestellung dieses Kapitels nochmals knapp zusammengefasst seien, wären „Katalase" und „Peroxydase" in ihrer bekannten, sinnfälligen Erscheinung ausschliesslich als künstlich erzeugte Phänomene aufzufassen. Es würde diese Auffassung vorerst der Tatsache gerecht, dass Wasserstoffsuperoxyd nicht

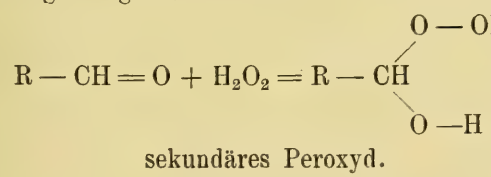
im Pflanzenkörper vorkommt, weshalb ein besonderes, Wasserstoffsuperoxyd zersetzendes Enzym, wie es bisher angenommen wurde, der Beobachtung widerspricht, nach welcher überall in der Natur eine Anpassung zwischen Bedarf und Erzeugung eines Fermentes besteht. Die Auffassung, dass Katalase und Peroxydase nicht Träger einer physiologischen Funktion sind, lässt es gerechtfertigt erscheinen, die Bezeichnung „Sitz" der Fermente in dem Sinne abzuändern, dass nur von dem Ort des Auftretens einer Katalase- oder Peroxydasereaktion in der Pflanze gesprochen werden soll. Man wird diese, „unphysiologischen Fermenten" — wenn man an dem Begriff des Fermentes unter solchen Umständen noch festhalten will — zugehörigen Reaktionen überall da zu suchen haben, wo einerseits der Träger der Reaktion, andererseits Wasserstoffsuperoxyd hingeraten kann. Diese beiden Bedingungen treffen aber nicht für das Zellinnere zu, da Wasserstoffsuperoxyd den protoplasmatischen Wandbeleg nicht zu durchdringen vermag. Das wirklich vorhandene, der sogenannten direkten Oxydase entsprechende physiologische Ferment wird man dagegen im unverletzten pflanzlichen Organismus gerade innerhalb der Zelle zu suchen haben, denn dort ist der Ort, wo die aldehydartige Oxygenase im Sinne der Bach-Chodat'schen Auffassung mit einem organischen, vom Wasserstoffsuperoxyd $\begin{matrix} H-O \\ | \\ H-O \end{matrix}$ durch Ersatz des Wasserstoffs durch organische Reste derivierenden Peroxyd $\begin{matrix} R-O \\ | \\ R-O \end{matrix}$ ein nach dem Typus der „sekundären Peroxyde" Engler's gebautes Additionsprodukt liefert, gemäss der Gleichung

$$\begin{matrix} R-O \\ | \\ R-O \end{matrix} + R-\overset{\overset{O}{\parallel}}{CH} = R-\overset{\overset{O-OR}{/}}{\underset{\underset{O-R}{\backslash}}{CH}}$$

Peroxyd + Oxygenase = sekundäres Peroxyd.

Die eminent sauerstoffübertragenden Fähigkeiten so konstituierter Verbindungen sind bekannt, und die farbstoffbildenden Eigentümlichkeiten der Oxydase bei Gegenwart eines Chromogens (Pyrogallol, Benzidin, Guajakonsäure usw.) erscheinen daher als eine natürliche Folge ihrer Peroxydstruktur. Wie das Wasserstoffsuperoxyd nicht in das Innere der unverletzten Zellen zu dringen vermag, so ist auch sein organischer Abkömmling das „Peroxyd" $\begin{matrix} R-O \\ | \\ R-O \end{matrix}$ nicht

membranpermeabel. Es ist daher zu erwarten, dass sich diese Verbindung, die Voraussetzung der direkten Oxydasewirkung bei intakten Zellen, nur in unmittelbarem Konnex mit diesen vorfindet. Die aldehydische Komponente der Oxydase dagegen, die Oxygenase von Bach-Chodat, würde membranpermeabel sein und aus diesem Grunde auch während des Lebens aus der unverletzten Zelle in deren Umgebung gelangen. Sie folgt dabei naturgemäss den Wasserbahnen im weitesten Sinne. Von der Zelle ausgehend, gelangt sie vorerst in das die Zellmembranen inbibierende Wasser, und mit diesem besitzt es die Möglichkeit, in die benachbarten Gefässe zu diffundieren. Diesen selben Bahnen folgt aber in entgegengesetzter Richtung auch zugefügtes Wasserstoffperoxyd gerade so gut wie irgendwelche anderen löslichen Stoffe, Salze und andere Elektrolyte, organische Körper und unter diesen das durch seine Färbung die toten Wasserbahnen deutlich von den lebenden Teilen abhebende Eosin. In diesen Wasserbahnen kommen nun also die von den Zellen ausgehende Oxygenase und das aus dem umgebenden Medium kommende Wasserstoffsuperoxyd zusammen, und nun findet prinzipiell der nämliche Vorgang statt wie im Zellinnern, nur dass die eine Komponente nicht durch ein organisches Peroxyd, sondern durch dessen Muttersubstanz, das Wasserstoffperoxyd, dargestellt wird. Aus dem Additionsvorgang geht hier wie dort ein sekundäres Peroxyd von analoger Eigenschaft hervor:



sekundäres Peroxyd.

Es entsteht also mit anderen Worten ein Modell der direkten Oxydase, und dieses Modell ist Träger der Peroxydasereaktion, jener unfermentativen Sauerstoffübertragungen also, die an die Gegenwart des „unphysiologischen" Wasserstoffsuperoxyds gebunden sind. Aber die Wechselwirkung von Oxygenase und Wasserstoffsuperoxyd beschränkt sich nicht auf die Addition allein, vielmehr ist das Additionsprodukt nicht indifferent gegenüber Wasserstoffsuperoxyd. Die beiden Peroxyde zersetzen sich vielmehr gegenseitig mehr oder weniger rasch unter Sauerstoffentwicklung, und diese Wirkung offenbart sich als Katalasereaktion. Je schneller dieselbe vonstatten geht, desto grössere Quantitäten des sekundären Peroxyds werden in dieser Reaktion

aufgezehrt, und desto weniger Peroxyd bleibt zur Unterhaltung der als Peroxydasewirkung bekannten Sauerstoffübertragung übrig, während umgekehrt eine raschere Peroxydasereaktion auf Kosten der Intensität der Katalasewirkung geht. Die widersprechenden Literaturangaben, nach denen zwischen Peroxydase und Katalase teils ein Antagonismus, teils ein Parallelismus besteht, wären im Sinne der hier vertretenen Auffassung zweier konkurrierender Reaktionen desselben Prinzips, des sekundären Peroxyds, verständlich. Doch unabhängig von jeder Theorie handelt es sich in vorliegendem Kapitel darum, die Orte festzustellen, wo die unphysiologischen „Katalase- und „Peroxydase"-Wirkungen vor sich gehen, und den Sitz der physiologischen „Oxydase" nachzuweisen. Vorerst seien einige wenige Versuche an Kryptogamen angeführt. Auf einer Zuckerlösung wurde eine Mucorinee mit Sporangien gezüchtet und nach einiger Zeit das Mycel mikroskopisch auf die fraglichen „Fermente" untersucht. Auf einen Objektträger wurden Mycelstückchen gebracht und vom betreffenden Reagens je ein Tropfen zugegeben.

Oxydase: —.

Katalase: war vorhanden.

Peroxydase: —.

Die Entwicklung der Sauerstoffblasen war längs dem ganzen Mycel (aber nicht innerhalb der Hyphen) zu beobachten. Wie bei den früher angeführten Pilzversuchen, zeigt sich auch hier das völlige Fehlen der Peroxydasewirkung bei reichlichem Katalasegehalt. Da auch die Hefe, wie Issajew gezeigt hat, das nämliche Verhalten zeigt, so scheint dies eine den Pilzen ganz allgemein zukommende Eigentümlichkeit zu sein. Besonders interessant dürfte auch ein systematisches Studium der Flechten in bezug auf den Anteil der Algen- und der Pilzkomponente an den fermentativen Prozessen sein sowie andere Fälle von Symbiose oder Parasitismus im Pflanzenreich. Bei der Untersuchung einer weissen Pelargoniumblüte wurde eine Tracheide gefunden, aus der, besonders an Bruchstellen, lebhaft Gasblasen hervorperlten, während im Innern der Zellen auch nicht die leiseste Blasenentwicklung zu bemerken war. In die Tracheide würde aber einerseits das Wasserstoffsuperoxyd, andererseits die Oxygenase leicht einzudringen vermögen, und die Voraussetzung für die Bildung des Wasserstoffsuperoxyd katalysierenden Additionsproduktes wäre damit erfüllt. Um sicher zu sein, dass das austretende Gas nicht etwa nur verdrängte Luft sei, wurde bei einem

Kontrollschnitt nur Wasser ohne Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt, wobei sich keine Gasentwicklung zeigte.

1. Versuche an Pelargoniumkeimlingen.

a) Das Auftreten der Katalasereaktion.

Um den genaueren Sitz der Fermente als solche feststellen zu können, wurden Versuche an Pelargoniumkeimlingen angestellt, die ich in feuchten Kammern aus Samen züchtete. Es wurde zum Objekt stets ein Tropfen Wasserstoffsuperoxyd ($^1/_2$ %ig) hinzugesetzt. Bei Querschnitten durch die Kotyledonen trat momentan lebhafte Sauerstoffentwicklung ein. Bemerkenswert ist, dass die Epidermis und ihre Organe (Haare, Drüsen) nicht katalytisch zu wirken scheinen; wenigstens wurden an der Epidermis keine Sauerstoffblasen beobachtet. Beachtenswert war ferner der Befund, dass die Gasblasen zum Teil aus einem Interzellularkanal entsprangen. Man könnte diese Tatsache so erklären, dass sich die feinsten Bläschen in den Interzellularen sammeln und nun, zu einer grösseren Gasblase vereinigt, aus dem Kanal austreten und so den Interzellularraum als scheinbaren Sitz der Katalase erscheinen lassen. Doch liegt auch hier nach den früheren Ausführungen eben nur ein Kunstprodukt vor.

(Dass in der Tat das Wasserstoffsuperoxyd in die Interzellularen gelangen kann, beweisen eben die aufsteigenden Gasblasen und ferner noch näher zu besprechende Färbeversuche).

Wie bei den Kotyledonen, so fanden sich ganz analoge Verhältnisse auch im Querschnitt durch die Pelargoniumkeimlingwurzeln. Hierbei wurden zwei Tropfen einer 1 %igen Wasserstoffsuperoxydlösung zugesetzt. Es entwickelte sich viel Sauerstoff, der aus den Gefässen austrat. Um die Leitungsbahnen feststellen zu können, wurde ein Keimling 24 Stunden in eine empirische verdünnte Fluoreszeinlösung gelegt. Diese zur Entdeckung des Zusammenhanges von Wasserläufen benutzte Färbung erwies sich jedoch bei dem grünlichen Eigenton der Präparate als zu wenig kontrastierend, weshalb weitere Versuche mit Eosin angestellt wurden. Bei einem tangentialen Längsschnitt durch die Stengeloberfläche konnte man deutlich die Sauerstoffblasen in den Tracheiden laufen sehen und ihr Hervorperlen an der Schnittstelle oder an Verletzungen beobachten. Die Epidermis und Drüsenhaare wirkten nicht katalytisch. Bei den Schnitten der mit Eosin getränkten Keimlinge war sehr deutlich zu

sehen, dass der Farbstoff von den Gefässen aus weit in das umgebende Gewebe vorgedrungen war. Bei einem Längsschnitt durch den Stengel des Keimlings erschien ein grösseres Gefäss vollständig rot gefärbt, und offenbar von ihm aus war das rote Eosin durch Diffusion in das umgebende Gewebe eingedrungen. Ein Querschnitt durch die oberste Spitze eines Cotyledo zeigte gerade da, wo die Tracheiden hindurchgehen, stark rote Flecken, im übrigen war das Gewebe fast ungefärbt. An anderen Schnitten war zwischen den einzelnen Zellen die feine rote Bahn des Eosins zu erkennen, das nicht durch die ungefärbt erscheinenden Zellen, sondern, wie es scheint, um sie herumgegangen war und besonders in den Interzellularen hervortrat. Ein Schnitt durch die Wurzelspitze zeigte keine Wasserstoffsuperoxydzersetzung an den Haaren, wohl aber lebhafte Gasentwicklung aus den rot gefärbten Tracheiden. Bei dem Stengelquerschnitt eines Keimlings, der 20 Stunden lang in Eosin gelegen hatte, entwickelte sich auch Sauerstoff zwischen zwei Tracheiden; man könnte denken, dass vielleicht das Wasserstoffsuperoxyd in die Parenchymscheide der Tracheiden eingedrungen ist, und dass sich das entwickelte Sauerstoffgas zwischen den beiden Tracheiden hindurchdrängt. Ein weiterer Querschnitt zeigte die Gasentwicklung lediglich in der Interzellulare und keine Entwicklung an Haaren und Epidermis. Am deutlichsten traten die Bahnen der Eosinfärbung an Schnitten aus den Cotyledonen hervor, bei denen die noch rein grünen Zellen häufig von einem rot gefärbten Streifen umgeben waren, der sich deutlich abhob und sich bis zur nächsten Tracheide fortsetzte. Auch hier zeigte sich also, dass das Eosin, wie dies nach der Konstitution dieses Farbstoffs auch erwartet werden konnte, nicht in die lebendige Zelle eingedrungen war, sondern, wie es scheint, um dieselbe herumfloss. Die Bahn des Farbstoffes ist oft so merkwürdig, dass man an eine Verbindung der Tracheiden mit den Interzellularen denken könnte. Demgegenüber steht jedoch die allgemein angenommene Tatsache, dass die Tracheiden blind geschlossen sind, und dass ferner die Interzellularen mit wenigen Ausnahmen nur luftführend und als Durchlüftungsgewebe fast nie zur Leitung von Säften benutzt werden. Schon die oberflächliche Betrachtung eines Schnittes zeigt, dass sich die mit Eosin behandelten Stückchen nicht gleichmässig rot färben, sondern dass die Tracheiden, kleinere und grössere Zellgruppen und Einzelzellen stärkere Färbung aufweisen. Behandelt man ein solches Stück mit Wasserstoffsuper-

oxyd, so zeigt sich gerade an den stark roten Stellen eine besonders intensive Gasentwicklung. Das lässt sich wohl so erklären, dass eben die Tracheiden, in die das Wasserstoffsuperoxyd besser eindringen konnte, in erhöhtem Maasse Sitz der Katalasereaktion sein können. Doch könnte auch die intensivere Rötung mit einer stärkeren Einwirkung des Sauerstoffs unter Rückoxydation von zur Leukobase reduzierten Anteilen in Zusammenhang gebracht werden. Die Katalasereaktion ihrerseits folgt innerhalb oder auch ausserhalb den Tracheiden und geht von ihnen aus ins Gewebe. Freedericksz' Annahme, dass das Mesophyll das Grundgewebe, der Hauptsitz der „Katalase" sei, ist berechtigt und von mir mit einer engeren Umschreibung bestätigt unter der erwähnten Änderung, dass die „Katalase" ein Kunstprodukt ist, das sich in den Zellen nicht als solches vorfindet. An seine Stelle tritt dort das Additionsprodukt von Oxygenase und organischem Peroxyd. Das Gefässsystem und die Interzellularen dagegen sind, wenn das so bezeichnet werden darf, der „Sitz" der künstlich hervorgerufenen Katalasereaktion, die eben überall da stattfindet, wo Wasserstoffsuperoxyd und Oxygenase hingelangen kann.

b) Lokalisation von „Peroxydase" und Direktoxydase.

Während die Wirkung, die ohne Wasserstoffsuperoxyd beobachtet werden kann, ausschliesslich durch die Direktoxydase vermittelt wird, wie z. B. die Oxydation des Pyrogallols zu Purpurogallin, findet in Gegenwart von Wasserstoffperoxyd auch in jenen Partien des pflanzlichen Organismus eine Oxydasewirkung statt, wo nur die eine Komponente, des Bach-Chodat'schen Schemas, die Oxygenase, hingelangt, und diese ist es nun, die durch zugesetztes Wasserstoffsuperoxyd eine Komplettierung zu einem Stoff erfährt, der, durchaus dem Bau der echten Oxydase entsprechend, zu gleichen Wirkungen wie diese letztere befähigt ist. Bei Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd wird also beides beobachtet: echte auch ohnedies vorhandene Oxydasewirkung und das künstlich erzeugte als Peroxydasewirkung bezeichnete analoge Phänomen.

Was für die „Katalase" gesagt wurde, gilt in gleicher Weise auch für die Peroxydase. Für die mikroskopische Untersuchung eignet sich vortrefflich Chodat's Pyrogallolmethode. Ich benutzte eine 1%ige wässerige Pyrogallollösung und eine 1%ige Traubenzuckerlösung, die nach Chodat das Eindringen des Pyrogallols in die Zelle erleichtern soll. Es wurde ein Stückchen Wurzel eines Pelargonium-

keimlings mit einem Tropfen Pyrogallollösung und einem Tropfen Traubenzuckerlösung versetzt. Nachdem die Lösung etwas eingetrocknet war, bildeten sich prachtvolle, ziegelrote Kristalle von Purpurogallin. An einigen Stellen fanden sich dichtere Kristallkonglomerate. In nächster Nähe der Gefässe waren keine oder nur wenig Kristalle zu beobachten. Zwei kleinere Drusen schienen innerhalb eines Gefässes zu sein. Zu dem gleichen Objekte wurde dann Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt; die Sauerstoffentwicklung erschien besonders dort, wo Kristalle lagen, lebhaft; einmal konnte die Entstehung der Sauerstoffblasen direkt an einer Purpurogallindruse beobachtet werden. Bei Schnitten durch den Stiel des Keimlings wurde folgendes beobachtet:

Die Kristalle lagen innerhalb der Zelle meist den Zellwänden an, was sich dadurch erklärt, dass das eindringende Pyrogallol sogleich beim Eintritt in die Zelle oxydiert wird. Dies wäre also die echte mit dem Phänomen ohne Wasserstoffsuperoxydzusatz übereinstimmende direkte Oxydasewirkung. Daneben finden sich in Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd Kristalle in Interzellularen und zwischen den Zellen. Einige Zellen waren ganz kristallfrei, ihre Wände aber stark braun gefärbt. An den Haaren, die Gebilde der Epidermis sind, zeigten sich nie Kristalle. Bei einem Schnitt durch die Spitze eines Cotyledo wurde ein Gefäss beobachtet, an dem entlang sehr viele Kristalle waren; einer derselben lag scharf am Ende einer andern Tracheide. Es scheint, dass besonders das Schwammgewebe des Cotyledo viel „Peroxydase“ aufweist, denn dort wurden mehr Kristalle gefunden als im Pallisadengewebe. Mit Chodat's und Freedericksz' Annahme, dass das Mesophyll auch der Sitz der „Peroxydase“ sei, deckt sich meine Auffassung, mit der nämlichen bei der „Katalase“ angeführten bestimmteren Fassung und der Annahme, dass die „Peroxydase“ ebenfalls ein Kunstprodukt sei. Das Auftreten der beiden Reaktionen, der „Sitz“ dieser beiden „unphysiologischen Fermente“ ist im Gefässsystem bzw. in allen Gewebepartien, in die Wasserstoffsuperoxyd bzw. Wasserstoffsuperoxyd + Chromogen + Oxygenase gelangen kann, während das alleinige physiologische Ferment sich innerhalb der Zelle durch Sauerstoffübertragungen wie die Oxydation des Pyrogallols zu Purpurogallin verrät.

Meine Befunde stehen ferner in Übereinstimmung mit den Angaben Raciborski's über die Verteilung von Direktoxydasen

und Peroxydasen in javanischen Gefässpflanzen. Raciborski erwähnt, dass die Direktoxydase im Parenchym, die Peroxydase im Leptom[1]) auftritt; Lépinois hat den Befund der Direktoxydase bei Aconitum und Belladonna bestätigt. Raciborski gelang es in der Weise, die Lokalisation der Direktoxydase und der Peroxydase festzustellen, dass er die Schnitte direkt mit Guajaktinktur behandelte. Es färbte sich dann nur das Parenchym, nicht die Gefässe. Hierauf erhitzte er die Schnitte auf 60° C. und zerstörte damit die Direktoxydase. Danach fügte er dem Schnitt Wasserstoffperoxyd hinzu und stellte nunmehr fest, dass das Parenchym ungefärbt blieb, während in den Gefässen Bläuung auftrat. Bei meinen Versuchen habe ich eine solche Trennung der beiden Wirkungen durch Erhitzen nicht durchgeführt, doch konnte ich bei Schnitten an Scolopendrium officinale ohne Zusatz von Wasserstoffperoxyd beim frischen Präparat das Auftreten von Purpurogallinkristallen (nur) an den Innenwandungen der Zellen beobachten. Nach Zusatz von Wasserstoffperoxyd machte sich dagegen die Purpurogallinbildung, wie im vorigen des näheren ausgeführt wurde, auch ausserhalb der Zellen und in den Gefässen geltend, und zwar in viel prägnanterer Weise als im Zellinnern.

Wie erinnerlich, wurde im Kapitel 6 des „Allgemeinen Teiles" Freedericksz' Versuch mitgeteilt, der beweisen sollte, dass die Oxydationsfermente nicht an Chlorophyll gebunden sind. Da mir die bei jenen Versuchen in Anwendung gekommene Methodik nicht einwandfrei zu sein schien, so suchte ich auf eine Beteiligung des Chlorophylls an den fermentativen Oxydationsprozessen auf mikroskopischem Wege zu prüfen. Zu diesem Zwecke wurden kleine Stückchen der gewöhnlichen Wasserlinse, Lemna minor, mit Kieselgur so fein als möglich zerrieben, um die Zellwände zu zerreissen und die Chlorophyllkörner zu isolieren. Durch Schieben und Reiben mit dem Deckgläschen konnten so vereinzelte Chromatophoren genügend rein vom übrigen Gewebe abgelöst werden. Wurde nun Wasserstoffsuperoxyd zugegeben, so konnte mit Leichtigkeit kon-

1) Nach diesem Vorkommen hat Raciborski die Peroxydase als Leptomin bezeichnet, eine Benennung, die jedoch von Bourquelot (Jour. pharm. chim. [6] t. 9 [1899] p. 390; s. ferner derselbe, ebenda [6] t. 5 [1897] p. 465) abgelehnt wurde, mit dem Hinweis darauf, dass bei Milchsaft führenden Pflanzen wie bei den Euphorbiaceen die Peroxydase in den Milchröhren auftritt, während sie in diesen Fällen dem Leptom fehlt.

statiert werden, dass die isolierten Chromatophoren keinen Sauerstoff entwickelten, dass sie also keine „Katalase“ enthalten. Zwar kann ich durch meinen Versuch nur die Angaben Freedericksz' bestätigen, doch glaube ich aus den an anderer Stelle angeführten Gründen meiner Art der Untersuchung den Vorzug geben zu dürfen. Was bei Lemna gelang, konnte bei Riccia fluitans wiederholt werden, und auch hier entwickelten die Chromatophoren keinen Sauerstoff. Bei Lemna und Riccia wurde zugleich auch „Peroxydase“ festgestellt. „Katalase“ wurde, wie erwähnt, ferner nachgewiesen bei einer Mucorinee. Auch ein Versuch an Nectria cinnabarina mag hier angeführt werden. Untersucht wurden Conidien und Perithecien. Beide wirkten wasserstoffsuperoxydzersetzend. Die Conidien zeigten eine stärkere Wirkung als die Perithecien. Es wurde stets gleichzeitig ein Conidien- und ein Perithecienpolster in Untersuchung gezogen und Wasserstoffsuperoxyd, das mit Kochsalzlösung verdünnt worden war, möglichst gleichzeitig zugesetzt. Bis zu der Verdünnung des Wasserstoffsuperoxyds 1 : 2000 (im vorliegenden Fall) wurde die Reaktion auf einem Objektträger makroskopisch verfolgt; die weiteren Verdünnungen wurden in ihrer Wirkung mikroskopisch beobachtet. Bei der Verdünnung 1 : 10 000 dauerte es 1 Minute bis zum Auftreten von Sauerstoffbläschen, und zwar waren dann bei den Perithecien nur noch 5—6, bei den Conidien dagegen eine grössere Anzahl Blasen zu beobachten. Von der Verdünnung 1 : 200 an wurde ein Aufquellen der Conidienwand und ein Hervortreten von Spuren beim Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd beobachtet. Wurde zur Kontrolle nur Kochsalzlösung allein oder Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt, so entwickelten sich auch einige Gasblasen, offenbar ausgetriebene Luft. Es wurde daher nochmals ein Versuch mit der Wasserstoffsuperoxydverdünnung 1 : 1000 und 1 : 10 000 angestellt und bei der Verdünnung 1 : 1000 noch Katalasewirkung festgestellt; bei der Verdünnung 1 : 10 000 entwickelten sich dagegen nur ungefähr soviel Gasbläschen wie bei der Kochsalzkontrolle, so dass eine Katalasewirkung bei dieser Verdünnung nicht angenommen werden kann. Die Grenze der Katalasewirkung scheint zwischen der Verdünnung 1 : 1000 und 1 : 2000 zu liegen.

Um das Ergebnis aus den Untersuchungen dieses Kapitels zu ziehen, sei gesagt: Die Epidermis und ihre Organe, Haare, Drüsenzellen, scheinen kein Ferment zu besitzen; wenigstens konnte an den peripheren Partien, die mit dem Wasserstoffsuperoxyd in Be-

rührung kamen, keine „Katalase“ oder „Peroxydasereaktion“ erzeugt werden. Der grüne Pflanzenfarbstoff, das Chlorophyll, besitzt kein Oxydationsferment.

Kapitel 4. Abhängigkeit der Fermentmenge von äusseren Einflüssen.

Im Kapitel 6 des „Allgemeinen Teiles“ war schon erwähnt worden, dass äussere chemisch-physikalische Einflüsse nicht ohne Wirkung auf die Fermenttätigkeit sind. Hier soll kurz das Ergebnis eigener Arbeit über den physikalischen Einfluss der Temperatur und des Lichtes auf die Oxydationsfermente mitgeteilt werden. Ein dritter Abschnitt sei dann noch dem Einfluss des Wachstums und Alters auf die Menge der Oxydationsfermente bzw. deren Wirkungsgrad gewidmet.

a) Temperatur.

Nur ganz wenige Versuche sind hier zu verzeichnen, die aber doch die Annahme Freedericksz', dass Temperatursteigerung auch eine Zunahme der Katalasebildung bedingt, bestätigen. Als neu konnte gefunden werden, dass sowohl Katalase- als auch Peroxydasebildung vermehrt werden. Es wurden mehrfach Maispflänzchen aus Samen gezüchtet, und zwar bei gewöhnlicher Laboratoriumstemperatur von rund 18° C. und bei Bruttemperatur von rund 35° C. Die bei höherer Temperatur gewachsenen Keimlinge zeigten mehr Katalase und Peroxydase als die bei geringerer Wärme gezogenen.

b) Licht.

Unter der Einwirkung verschiedenfarbiger elektrischer Glühlampen wurden Maiskeimlinge aus Samen gezüchtet. Bei der Fermentuntersuchung zeigte sich, dass die rotbelichteten Keimlinge mehr Katalase und Peroxydase besassen als die blaubelichteten, eine Tatsache, die vielleicht der gewebezerstörenden Wirkung der blauen Strahlen zugeschrieben werden kann. Dieser Befund stimmt auch mit Angaben Ostwald's, Lockemann's und Jodlbauer's über das Verhalten der Katalase und Angaben Karamitsa's über das Verhalten der Peroxydase überein. Violettbelichtete Keimlinge enthielten mehr Oxydationsfermente als grünbestrahlte. Entgegen Freedericksz' Angabe wurde gefunden, dass etiolierte Keimlinge ungefähr gleichviel Oxydations-„Fermente“ besitzen wie die bei gewöhnlichem, hellem indirektem Licht gewachsenen. Bei der Unter-

suchung rotbelichteter Keimlinge und solcher, die bei gewöhnlichem Tageslicht gewachsen waren, zeigte sich eine für die Vermehrung der Oxydationsfermente günstige Einwirkung der roten Lichtstrahlen; doch könnte diese Wirkung vielleicht allein der grösseren Wärme zugeschrieben werden. Die wenigen Versuche vermögen immerhin zu zeigen, dass ein nicht unbedeutender Einfluss der verschiedenen Wellenlängen des Lichtes auf die Bildung der Oxydationsfermente vorhanden ist, was ja von verschiedenen Autoren bereits angegeben wurde. Für meine Versuche könnte ich unter allem Vorbehalt für die Stärke des Lichteinflusses folgende Reihe aufstellen:

Rot > Violett > Grün > Weisses Licht = Dunkel > Blau [1]).

c) Alter.

In einwandfreier Weise hat Freedericksz' nachgewiesen, dass sich seine „Katalase" während der ersten 8 Tage beim Keimen von Triticum vulgare sehr stark vermehrt und von da ab nahezu konstant bleibt. Ich konnte seine Angaben in einigen wenigen Versuchen mit meinem Ferment bestätigen. Als neu konnte ich zeigen, dass mit der Katalase- auch die Peroxydasereaktion eine Vermehrung während der Keimung erfährt. Ein Maiskeimling, der bei Tageslicht gewachsen war, wog 0,68 g; er besass ein kurzes Würzelchen. Ein zwar gleich alter Keimling, der aber im Wachstum bedeutend voraus war, hatte eine Hauptwurzel, drei Nebenwurzeln und grünen Cotyledo mit Plumula und wog nur 0,56 g. Beide Keimlinge wurden zerkleinert und mit je 20 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt. Je 15 ccm des abfiltrierten Saftes wurden mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd versetzt und so die Katalasereaktion angestellt. Nach einer Stunde hatte sich beim kleineren, jedoch schwereren Keimling ein Volumen entsprechend 24 1/2—25 mm Sauerstoff, beim grösseren dagegen gut 25 mm Gas entwickelt. Die Differenz ist zwar hier sehr gering, doch machten sich grössere Unterschiede in der Entwicklung des Sauerstoffes bemerklich. Stiegen im Auszug des kleinen Keimlings nur langsam kleine Bläschen auf, so konnte beim grossen Keimling die Entstehung bedeutend grösserer Gasblasen beobachtet werden, die auch an Zahl die anderen überstiegen. Da nun der grössere Keimling bedeutend weniger wiegt (0,68—0,56

1) Doch soll mein Ergebnis über das Verhalten dunkelgehaltener Pflanzen mit Vorbehalt angeführt werden, zumal da mehrere Autoren das Gegenteilige gefunden haben.

= 0,12) und sein Extrakt doch innerhalb einer Stunde etwas mehr Sauerstoff entwickelt als der des kleinen, schwereren Keimlings, so kann gesagt werden, dass der grössere, im Wachstum vorgerücktere Keimling mehr Ferment besitzt als der gleichalte und schwerere, zurückgebliebene Keimling. Nach 2 Tagen war überdies die Differenz der beiden Gasvolumina viel eklatanter. Der grosse, leichtere Keimling hatte 55 mm, der kleinere, schwerere 44½—45 mm Sauerstoff entwickelt. Ein analoger Versuch wurde für die Peroxydasereaktion angestellt. Ein Keimling von 0,740 g Frischgewicht hatte noch keine freie Wurzel. Ein weiterer Keimling mit Hauptwurzel und vier Nebenwurzeln, mit Plumula und Cotyledo (nicht in Hülle), wog wiederum weniger, nur 0,69 g Gewicht (frisch). Beide Keimlinge wurden zerkleinert und die Masse mit je 20 ccm Kochsalzlösung ½ Stunde lang ausgelaugt. Der Saft wurde koliert, und in gewohnter Weise wurde mit wässeriger, bei 45° C. gesättigter Benzidinlösung und Wasserstoffsuperoxydlösung die Peroxydaseprobe angestellt.

Peroxydase des kleinen Keimlings.

Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach Minuten					
		0	½	1	1½	2	2½
unverdünnt	2 Sekunden	25	26	27	27—28	28	51
½ verdünnt	5 Sekunden	25	26	26	26—27	27	27—28
¼ verdünnt	10 Sekunden	25	25	26	26—27	27	27—28
⅛ verdünnt	20 Sekunden	Spur	25—26	25 äuss. gering	tiefer	deutlich	—
1/16 verdünnt	20 Sekunden	gegen 1/32 dunkler, 3½ Min. schwach deutlich					

Reaktion bis zu 1/16 inkl.

Peroxydase des grossen Keimlings.

Reagenzglas:

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe nach Minuten					
		0	½	1	1½	2	2½
unverdünnt	2 Sekunden	26-28	27-28	28	1,6-3,2 lila	3,2	3,2-6,4
½ verdünnt	3 Sekunden	25-26	27-28	28	1,6 lila	1,6-3,2	3,2
¼ verdünnt	4 Sekunden	25	26	26-27	27	27-28	27-28
⅛ verdünnt	5 Sekunden	25	25-26	26-27	27	27-28	28
1/16 verdünnt	4 Sekunden	25-26	26	26-27	26-27	27	26-27
1/32 verdünnt	5 Sekunden	25	25-26	25-26	25-26	25-26	25-26
1/64 verdünnt	10 Sekunden	25 schwach	etwas stärker	—	—	—	25 gering
1/128 verdünnt	45 Sekunden	eine Spur dunkler als 1 : 264					

Reaktion bis zu 1/128 inkl.

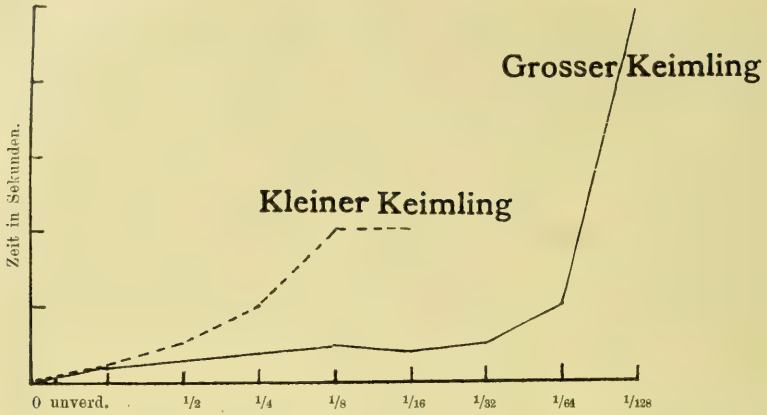


Fig. 21. Peroxydase.

Aus den beiden Tabellen geht deutlich hervor, dass der grössere, leichtere Keimling mehr Ferment besitzt als der kleine, schwerere. Beide Keimlinge waren unter gleichen Bedingungen gezüchtet. Aus alledem ist ersichtlich, dass auch die Peroxydasereaktion eine Zunahme des Ferments durch das Wachstum anzeigt. Weiterhin konnte diese Fermentzunahme während der Keimung bestätigt werden an Auszügen aus Kartoffelknollen. Gewöhnliche Kartoffelknollen der Sorte „Magnum bonum“ mit „Augen“ wurden zerkleinert, 50 g der Masse 1/2 Stunde lang ausgelaugt und das Filtrat auf „Katalase“ und „Peroxydase“ untersucht. 15 ccm des Saftes wurden mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd auf „Katalase“ geprüft. Nach 2 Stunden zeigte sich ein Sauerstoffvolumen entsprechend 52 mm Länge. Die Peroxydasereaktion war bis zur Verdünnung 1 : 16 des Saftes deutlich sichtbar. Nach acht Tagen wurden wieder Kartoffelknollen derselben Sorte zerkleinert. Die Kartoffeln waren während dieser Zeit im Austreiben fortgeschritten, sie waren weicher und saftiger geworden, und die „Augen“ hatten sich entwickelt. Vom Filtrat wurden wiederum 15 ccm zur „Katalase“-Prüfung benutzt. Nach 2 Stunden hatte sich ein Sauerstoffvolumen von der enormen Länge von 103 mm entwickelt. Das Ferment hatte also unzweifelhaft zugenommen, das Volumen war auf das Doppelte gestiegen. Und hiermit parallel zeigte auch die „Peroxydase“-Reaktion die Fermentzunahme an; die Verdünnung konnte bis zu 1 : 64 geführt werden. Nach weiteren 8 Tagen wurden dieselben Kartoffeln abermals untersucht. Die Austreibung war weitergegangen; es fanden sich nunmehr wohlentwickelte Augensprosse vor. Die genau in derselben Weise wie

vorher angesetzte „Katalase"-Prüfung ergab nach 2 Stunden das Sauerstoffvolumen von 121 mm, und auch die „Peroxydase" zeigte Zunahme; die Saftverdünnung konnte bis zu 1 : 128 inkl. fortgeführt werden. Sehr bemerkenswert ist das durchaus gleichsinnige Zunehmen „beider Fermente", was unbestreitbar der Vermutung Raum lässt, dass „beide Fermente" mindestens in enger Beziehung zueinander stehen, wenn man nicht die Annahme ihrer Identität akzeptieren will. Bald nach der Austreibung erreicht das Oxydationsferment sein quantitatives Maximum und bleibt dann im Laufe des Jahres in seiner Quantität ziemlich konstant. Wenigstens zeigten Kartoffelknollen, die zu einer anderen Zeit untersucht wurden, wo sie nicht austrieben, für die „Katalase" das Volumen von $50^1/_2$ mm Sauerstoff, für die „Peroxydase" den Verdünnungsgrad 1 : 32. Die Fermentquantität ist also ungefähr dieselbe wie in der Kartoffel kurz vor dem Austreiben, und Blätter der Waldhimbeere, die im Sommer untersucht wurden, zeigten für „Katalase" nur „die Kuppe voll" Sauerstoff, für die „Peroxydase" die Verdünnung 1 : 16 an, im Herbste nur die „halbe Kuppe" voll und Verdünnung 1 : 32 (allerdings nur Spuren). Es scheint eher, als ob der Fermentgehalt im Laufe des Sommers um ein Geringes zurückginge.

Eine Zusammenstellung der Ergebnisse aus den in diesem Kapitel zusammengefassten Versuchen würde lauten:

„Katalase"- und „Peroxydase"bildung sind gleichsinnig von der Temperatur abhängig; Erhöhung derselben bedingt Vermehrung beider Fermente. „Katalase"- und „Peroxydase"bildung werden von den verschiedenen Wellenlängen verschieden, aber beide gleichsinnig beeinflusst. Es schien für den Einfluss die Reihe:

Rot $>$ Violett $>$ Grün $>$ Hell $=$ Dunkel $>$ Blau

zu bestehen. Bei der Keimung nehmen „beide" Fermente zu und halten sich dann ziemlich konstant.

Diese Resultate führen zum nächsten Kapitel, dem die Frage vorangestellt wurde:

Kapitel 5. Sind Katalase, Peroxydase und Oxydase drei getrennte Fermente oder sind sie identisch und nur drei Eigenschaften einer Substanz?

Im letzten Kapitel des „Allgemeinen Teiles" sind die theoretischen Erwägungen dargelegt worden, die zur Bejahung dieser wichtigen Frage führen. Die Ergebnisse der praktischen Unter-

suchungen des vorhergehenden Kapitels haben bereits eine weitgehende Bestätigung dieser Annahme gebracht. Weitere Versuche sollten die Beweise vermehren. Besonders der Einfluss der Temperatur und des verschiedenfarbigen Lichtes auf „beide" Fermente bedurfte noch eingehenderer Untersuchung. Zunächst seien weitere Temperaturversuche angeführt.

a) Temperatureinfluss.

Erster Temperaturversuch bei 50° C.

Es sollte nachgewiesen werden, ob „beide" Fermente bei genau gleicher Temperatur inaktiv werden oder nicht. Es wurden zu diesem Zweck Kartoffelknollen zerkleinert und von der erhaltenen Masse je zweimal 50 g abgewogen und mit 100 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt. In beiden Fällen wurde durch Leinwand filtriert und durchgepresst. Ein Teil des Filtrates der einen Masse wurde nun 15 Min. lang im Wasserbade bei 50° C. gehalten. Darnach wurde der Saft wieder auf 18° C. abgekühlt. Hiervon wurden sodann:

1. 10 ccm in einem Reagenzglas mit 5 ccm Pyrogallol 1%ig und 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig versetzt;

2. 10 ccm mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig in einem Gärungsröhrchen für die „Katalase"-Prüfung angesetzt. Die Entwicklung des Sauerstoffes ging sehr langsam.

Ferner wurden von dem unerhitzten Filtrat

1. ebenfalls 10 ccm mit 5 ccm Pyrogallol und 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig für die „Peroxydase"-Prüfung versetzt;

2. 10 ccm mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig auf „Katalase" angestellt. Hier verlief die Sauerstoffentwicklung anfangs sehr stürmisch; auch bildete sich sehr rasch Purpurogallin. Alle vier Versuche wurden 2 Stunden lang bei 18° C. sich selbst überlassen. Das Sauerstoffvolumen war:

beim nichterhitzten Saft: 65 mm,
beim erhitzten Saft: $3^1/_2$ mm.

Der Purpurogallinniederschlag (ohne Eiweiss) betrug:
beim nichterhitzten Saft: 17 mm (weites Glas),
beim erhitzten Saft: 11 mm (enges Glas).

Die Zahlen zeigen deutlich einen Einfluss der Temperatur auf „beide" Fermentreaktionen; beide haben stark abgenommen, wenn auch nicht ganz parallel. Bei 50° C. sind also „beide" Fermente

noch nicht inaktiv. Die Temperatur wurde deshalb weiter gesteigert und der Versuch zugleich etwas anders angestellt, um dem einen höheren Peroxydasegehalt vortäuschenden, mit dem Purpurogallin gefällten Eiweiss Rechnung zu tragen.

2. Temperaturversuch bei 60° C.

Kartoffelknollen wurden zerkleinert, und vom Brei wurden 50 g abgewogen und mit 100 ccm Kochsalzlösung $^1/_2$ Stunde lang extrahiert. Vom Filtrat wurden zweimal je 10 ccm mit 5 ccm Esbach's Reagens versetzt zur Fällung des Gesamteiweisses; nach 2 Stunden wurde der Niederschlag gemessen und auf gewogene quantitative Filter gebracht.

Höhe des Niederschlags in beiden Gläschen:		20 mm Eiweiss
Filter 1 ohne Niederschlag:	1,6446 g	—
Filter 1 mit Niederschlag trocken:	1,9839 g	—
Filter 2 ohne Niederschlag:	1,3058 g	—
Filter 2 mit Niederschlag trocken:	1,6509 g	—

Differenz beider ist 0,34 g, was der Gesamteiweissmenge entspricht. Ferner wurde ein Teil des Filtrates 15 Min. lang im Wasserbade bei 60° C. konstant gehalten und darnach wieder auf 18° C. abgekühlt. Hiervon wurden 10 ccm mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig auf „Katalase“ und 10 ccm mit 5 ccm Pyrogallol + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd auf „Peroxydase“ angesetzt. Das gleiche wurde mit dem nichterhitzten Saft vorgenommen.

Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden:
beim nichterhitzten Saft: 60 mm,
beim erhitzten Saft: Kuppe nicht voll (fehlen $2^1/_2$ mm).

Das innerhalb $^1/_2$ Stunde gebildete Purpurogallin wurde bei beiden Versuchen mit dem Eiweiss zusammen abfiltriert auf gewogene Filter. In diesem Filtrat wurde beide Male mit Esbach etwa in Lösung gebliebenes Eiweiss ausgefällt mit 5 ccm Reagens für jede Probe.

Das Gesamteiweiss wurde sorgfältig mit Wasser vom anhängenden gelben Esbach-Reagens befreit, getrocknet und gewogen.

Erhitzter Saft:

Filter allein wiegt trocken:	0,5620 g
Filter mit Purpurogallin + Eiweiss:	0,7500 g

Nichterhitzter Saft:

Filter allein wiegt trocken: 0,5871 g

Filter mit Purpurogallin + Eiweiss: 0,7749 g

Die Filter mit den Niederschlägen wurden lange Zeit im Trockenkasten bei 110° C. getrocknet. Das Eiweiss der Filtrate wurde ebenfalls auf gewogene Filter abfiltriert:

Erhitzter Saft:

Filter allein trocken: 0,5600 g

Filter mit Filtrateiweiss trocken: 0,5977 g

Nichterhitzter Saft:

Filter allein trocken: 0,5645 g

Filter mit Filtrateiweiss trocken: 0,5995 g

Aus diesen Versuchen ergeben sich nun folgende Resultate:

Gesamteiweiss.

Filter mit:	1,9839 g	Kontrolle:	Filter mit:	1,6509 g
Filter leer:	1,6446 g		Filter leer:	1,3058 g
	0,3393 g			0,3451 g

$= 0{,}34$ g.

Purpurogallin mit Eiweiss nach ½ Stunde.

a) Erhitzter Saft:

Filter mit:	0,7500 g	0,1880 g
Filter leer:	0,5620 g	
	0,1880 g	

b) Nichterhitzter Saft:

Filter mit:	0,7749 g	0,1878 g
Filter leer:	0,5871 g	
	0,1878 g	

Differenz beider Werte nur 0,0002; die Resultate sind also gleich.

Eiweiss aus dem Filtrat.

a) Erhitzter Saft:

Filter mit:	0,5977 g	0,0377 g
Filter leer:	0,5600 g	
	0,0377 g	

b) Nichterhitzter Saft:

Filter mit:	0,5995 g	0,0027 g
Filter leer:	0,5645 g	
	0,0027 g	

Also beim erhitzten Saft etwas mehr. Die Zahlen lassen auf ein sonderbares Verhalten des Eiweisses schliessen, das im Anhangkapitel näher beleuchtet werden soll. Im Zusammenhang mit vorliegender Hauptfrage ergibt der Versuch, dass „Katalase“ und „Peroxydase“ beide bei 60° C. noch nicht zerstört, wohl aber stark reduziert sind.

3. Temperaturversuch bei 70° C. (Fig. 22.)

Kartoffelknollen (magnum bonum) wurden zerkleinert und 50 g der Masse mit 100 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt. Der Saft wurde durch Leinwand koliert und ein Teil des Filtrates 15 Min. lang im Wasserbade bei 70° C. konstant gehalten. Der Saft wurde dann in kaltem Wasser wieder auf 18° C. abgekühlt und 15 ccm mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd auf „Katalase“ angesetzt.

Nichterhitzter Saft:

„Katalase“: 15 ccm Saft + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig.

Volumen Sauerstoff nach 2 Stunden: 52 mm.

Kontrolle: 15 ccm Kochsalzlösung + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig. Gasvolumen nach 2 Stunden: eine grössere Gasblase.

Oxydase: —.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe
unverdünnt:	15 Sek.	26 wird noch etwas dunkler
1/2 verdünnt:	35 Sek.	25 jedoch etwas grauer
1/4 verdünnt:	55 Sek.	schwach, grauer Ring
1/8 verdünnt:	3 Min.	eine Spur.

Reaktion bis zu 1/4.

„Peroxydase“: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe
unverdünnt:	10—11 Sek.	Farbe immer dunkler, bis lila Blau B. ca. 3,2%
1/2 verdünnt:	30 Sek.	wird intensiver, bis lila Blau B. 0,6%
1/4 verdünnt:	1 Min.	nur wenig blau
1/8 verdünnt:	1 1/2 Min.	gering
1/16 verdünnt:	1,20 Min.	schwach, aber deutlich
1/32 verdünnt:	2 Min.	gering, gegen 1/64 dunkler
1/64 verdünnt:	2,30—40 Min.	eine Spur gegen 1/128 dunkler.

Reaktion bis zu 1/32 inkl.

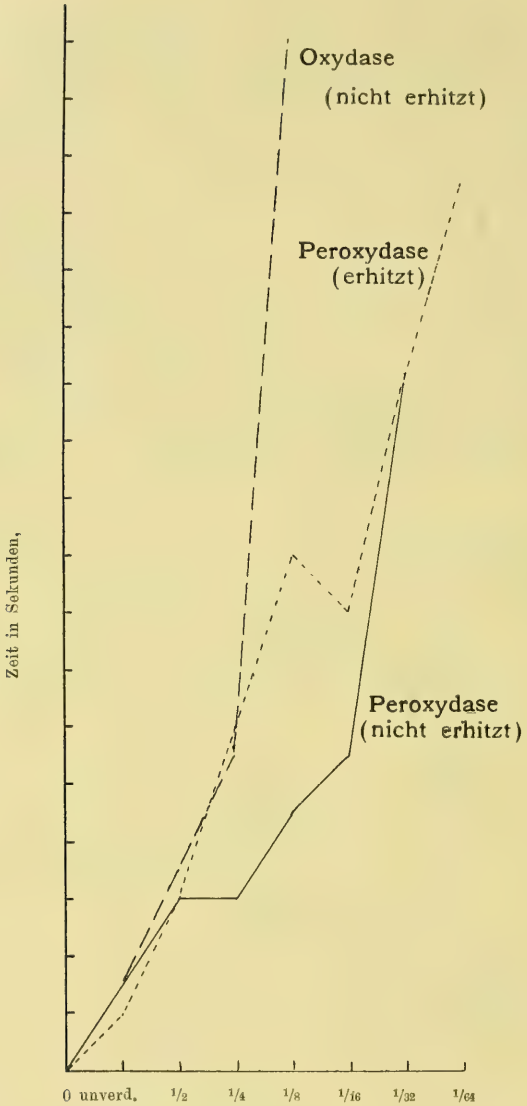


Fig. 22. Temperaturversuch bei 70° C.

Bei diesem sowie bei allen nachfolgenden Temperaturversuchen wurde auch die Oxydase berücksichtigt. Es wurde im Gegensatz zu den Untersuchungen mit Pyrogallol bei den beiden ersten Temperaturversuchen von nun an mit der gewöhnlichen Benzidinreaktion geprüft, und zwar wurde nur die Reagenzglasprobe benutzt.

Erhitzter Saft:

„Katalase“: 15 ccm abgekühlten Saftes mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 % ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: nur die oberste Kuppenkalotte, aber doch deutlich mehr als bei der Kontrolle.

Oxydase: unverd. nach 2 Min.: eine geringe Spur.

Peroxydase: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe
unverdünnt:	15 Sek.	wird blau bis zu 28
1/2 verdünnt:	30 Sek.	bis 27, aber mehr grau
1/4 verdünnt:	30 Sek.	39 graublau
1/8 verdünnt:	45 Sek.	wenig, gegen 1/16 dunkler, nicht mehr blau
1/16 verdünnt:	55 Sek.	gegen 1/32 dunkler
1/32 verdünnt:	2 Min.	keine Farbe, vielleicht eine Spur gegen 1/64 dunkler.

Reaktion bis zu 1/16.

Der Versuch zeigt also, dass auch nach Erwärmung auf 70° C. „beide“ Fermente noch nicht ganz zerstört sind. Die „Katalase“ hat ausserordentlich abgenommen, aber auch die „Peroxydase“ ist stark reduziert worden, der blaue Farbton geht nur noch bis zur Verdünnung 1/2, 1/4 ist bereits mehr braun als blau. Die Reaktion der „Oxydase“ gibt nur noch einen spurenhaften Ausschlag.

4. Temperaturversuch bei 80° C. (Fig. 23.)

Kartoffelknollen (magnum bonum) wurden zerkleinert, 50 g des Breies mit 100 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt. Der Saft wurde ohne Druck durch Leinwand gegeben, und vom Filtrat wurde ein Teil 15 Min. lang im Wasserbade bei 80° C. konstant gehalten und dann sofort unter fliessendem Wasser wieder auf 18° C. abgekühlt und zur Untersuchung benutzt.

Nichterhitzter Saft:

„Katalase“: 15 ccm vom Filtrat mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 % ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: 103 mm.

Oxydase: —.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe
unverdünnt:	20 Sek.	gering, nach 2 Min. wenig mehr, wird dunkler
1/2 verdünnt:	20 Sek.	nach 1 Min. deutlich dunkler als 1/4

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe
1/4 verdünnt:	30 Sek.	nach 1 Min. deutlich dunkler als 1/8
1/8 verdünnt:	1 Min.	gegen 1/16 dunkler
1/16 verdünnt:	1 1/2 Min.	gegen 1/32 nach 2 Min. eine Spur dunkler.

Reaktion bis zu 1/8.

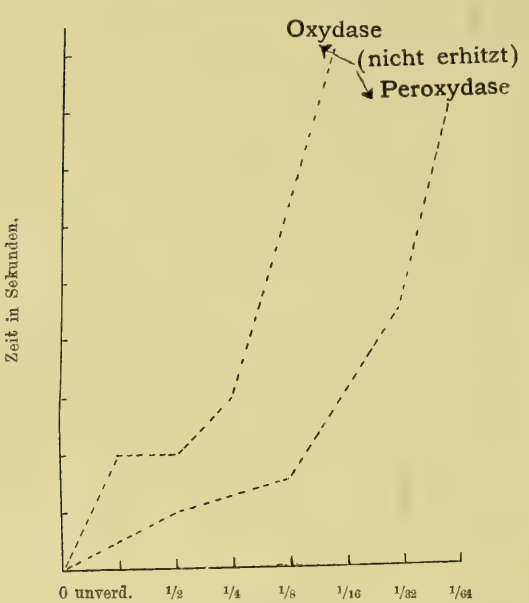


Fig. 23. Temperaturversuch bei 80° C.

„Peroxydase“: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	5 Sek.	30 Sek.: 51; 1 1/2 Min.: 71; 2 Min.: 72; 2 Min.: undurchsichtig; 8 Min.: fällt
1/2 verdünnt:	10 Sek.	sofort: 50; 30 Sek.: 51; 2 Min.: 51—68; 3 Min.: 68; 4 Min.: 70; 7 Min.: 72
1/4 verdünnt:	12 Sek.	sofort: 49; 30 Sek.: 50; 1 Min.: 50—51; 2 Min.: 51; 3 Min.: 51 dunkler; 6 Min.: 69
1/8 verdünnt:	15 Sek.	sofort: gering; 1 Min.: dunkler als 1/16; 2 Min.: mehr; 3 Min.: violett; 10 Min.: 65

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
1/16 verdünnt:	30 Sek.	sofort: 25 ganz hell; nimmt zu; 10 Min.: rund 26
1/32 verdünnt:	45 Sek.	deutlich bläulich
1/64 verdünnt:	1 Min. 20 Sek.	gegen 1/128 dunkler.

Reaktion bis zu 1/64 inkl.

Erhitzter Saft:

„Katalase“: 15 ccm des abgekühlten Saftes mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: nur eine Ansammlung von ca. 40 winzigen Bläschen.

Kontrolle: 15 ccm Kochsalzlösung mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxydlösung. Gasvolumen nach 2 Stunden: weit mehr grössere Bläschen als beim erhitzten Saft.

Oxydase: —.

Peroxydase: —.

Dieser Versuch zeigt, dass sowohl „Katalase“ wie auch „Peroxydase“ (Oxydase) durch eine Erwärmung auf 80° C. zerstört werden, und zwar, was wieder beachtenswert ist, „beide“ bei gleicher Temperatur. Um nun festzustellen, bis zu welcher Temperatur „beide“ Fermente noch wirksam sind, wurde ein weiterer Versuch bei 78° C. angesetzt.

5. Temperaturversuch bei 78° C. (Fig. 24.)

Kartoffelknollen derselben Sorte wurden zerkleinert, und 50 g des Breies wurden mit 100 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt. Der Saft wurde durch Leinwand gegeben und vom Filtrat ein Teil 15 Min. lang im Wasserbade auf 78° C. erwärmt. Sodann wurde rasch unter fliessendem Wasser auf 18° C. wieder abgekühlt und zur Untersuchung benutzt.

Nichterhitzter Saft:

„Katalase“: 15 ccm Saft mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: 121 mm.

Oxydase: —.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe
unverdünnt:	20 Sek.	26—27
1/2 verdünnt:	30 Sek.	26
1/4 verdünnt:	35 Sek.	26 gering

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe
1/8 verdünnt:	45 Sek.	schwaches Blau
1/16 verdünnt:	1 Min. 10 Sek.	gegen 1/32 deutlich dunkler
1/32 verdünnt:	1 Min. 35 Sek.	gegen 1/64 noch dunkler.

Verdünnungsgrad bis zu 1/32 inkl.

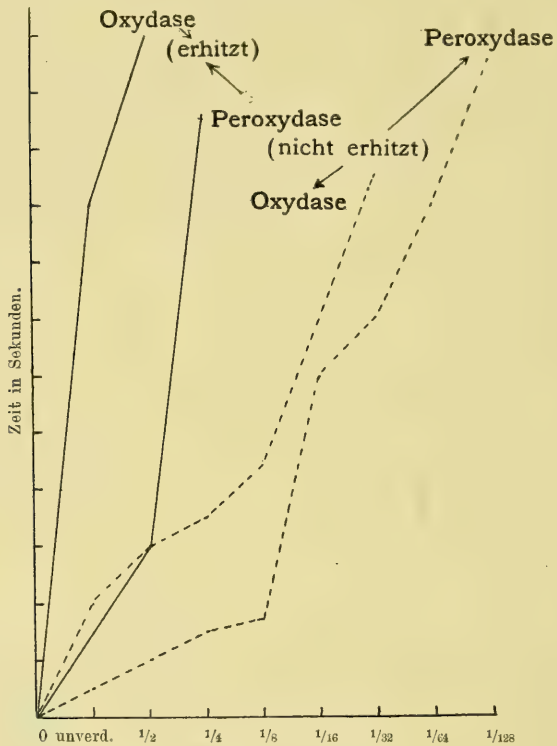


Fig. 24. Temperaturversuch bei 78° C.

Peroxydase: —.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	5—6 Sek.	30 Sek.: 51; 1 Min.: 70; 1 1/2 Min: 72; 2 Min.: 79; 3 Min.: 82; 4 Min.: 82
1/2 verdünnt:	10 Sek.	1 Min.: 49; 1 1/2 Min.: 50—51; 2 Min.: 51; 3 Min.: 79; 4 Min.: 80; 5 Min.: 81
1/4 verdünnt:	15 Sek.	30 Min.: 26; 1 Min.: 49 gering; 1 1/2 Min.: 49; 2 Min.: 49—50; 3 Min.: 50—51

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe
1/8 verdünnt:	17 Sek.	gering; 1 1/2 Min.: noch gering; 2 Min.: schwachblau; 3 Min.: graublau
1/16 verdünnt:	1 Min.	nach 2 Min. schwachgrau
1/32 verdünnt:	1 Min. 10 Sek.	gegen 1/64 dunkler
1/64 verdünnt:	1 Min. 30 Sek.	gegen 1/128 schwach dunkler
1/128 verdünnt:	1 Min. 55 Sek.	gegen 1/256 eine Spur dunkler.

Reaktion bis zu 1/128 inkl.

Erhitzter Saft:

Katalase: 15 ccm des abgekühlten Saftes mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: 4 mm.

Kontrolle mit Kochsalz: nur rund 15 Gasbläschen.

Oxydase: —.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe
unverdünnt:	1 Min. 30 Sek.	schwach bläulich, deutlich
1/2 verdünnt:	2 Min.	

Reaktion bis zu: unverdünnt.

Oxydase ist also in geringer Menge vorhanden.

Peroxydase: —.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe
unverdünnt:	15 Sek.	schwach blau
1/2 verdünnt:	30 Sek.	äusserst schwach blau
1/4 verdünnt:	1 Min. 45 Sek.	Spur (unsicher).

Reaktion bis zu 1/2.

Durch die Erwärmung auf 78° C. sind sowohl „Katalase“ als auch „Peroxydase“ nicht völlig vernichtet. „Beide“ Fermente verhalten sich auch in diesem Versuche gleichsinnig. Da „beide“ bei 80° C. nicht mehr wirksam sind, bei 78° C. aber noch in geringer Menge nachgewiesen werden konnten, so muss ihre Tötungsgrenze ungefähr in die Mitte zwischen 78° und 80° C. fallen, also bei rund 79° C. liegen. Ein weiterer Versuch sollte dies bestätigen. Die Pflanzenfermente zeigen in diesem Punkte eine grosse Ähnlichkeit mit tierischen, z. B. denen der Milch, die ebenfalls bei 80° C. zerstört werden, eine gewiss nicht zufällige Erscheinung, die ein Licht wirft auf die nahen Beziehungen tierischer und pflanzlicher Fermente.

6. Temperaturversuch bei 79° C. (Fig. 25.)

Kartoffelknollen der gleichen Sorte wurden zerkleinert. Vom Brei wurden 33 g mit 66 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt. Das Filtrat wurde insgesamt im Wasserbade 15 Min. lang bei 79° C. konstant gehalten. Es wurde dann unter fliessendem Wasser wieder auf 18° C. abgekühlt und zur Untersuchung benutzt.

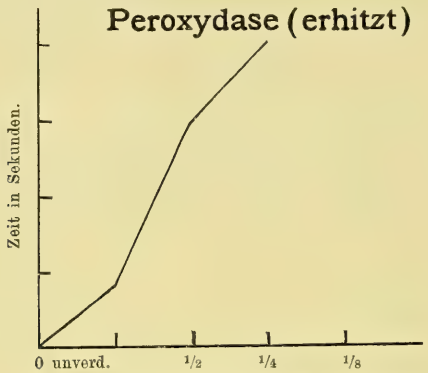


Fig. 25. Temperaturversuch bei 79° C.

Erhitzter Saft:

Katalase: 15 ccm des gekühlten Saftes mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: nur die oberste Kuppe, also weniger als bei 78° C. und mehr als bei 80° C.

Oxydase: vielleicht noch eine Spur beim unverdünnten Saft.

Peroxydase: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Maximalfarbe
unverdünnt:	8 Sek.	schwach
1/2 verdünnt:	30 Sek.	ganz schwach
1/4 verdünnt:	40 Sek.	—

Reaktion bis zu 1/2.

Es ist zwar noch in derselben Verdünnung wie bei 78° C. eine Verfärbung wahrzunehmen, aber die Intensität war deutlich geringer. In ganz geringen Quantitäten sind also „beide" Fermente noch vorhanden, um dann bei Erwärmung auf 80° C. vollständig zu verschwinden. Beider Vernichtungsgrenze liegt also oberhalb 79° C., ein den Fermenten der Milch ganz analoges Verhalten.

In sechs Versuchen bei sechs verschiedenen Temperaturen haben „Katalase" und „Peroxydase" ein gleiches Verhalten gezeigt. „Beide"

nehmen mit gesteigerter Temperatur ab, beide sind bei der gleichen Erhitzung inaktiv. Die theoretisch gewonnene Überzeugung von der Identität beider Fermente hat durch diese Ergebnisse praktischer Art eine neue Stütze erhalten.

Doch sollte noch der Einfluss eines weiteren physikalischen Faktors, nämlich des Lichtes, untersucht werden.

b) Lichteinfluss.

Die zunächst gestellte Aufgabe war die, einen geeigneten Apparat für diese Untersuchungen zu konstruieren. Es galt das Tageslicht vollständig auszuschalten. Zu diesem Zwecke wurden Akkumulatorengläser, die rund 2 Liter fassten, mit schwarzem Papier umklebt, das oben noch eine Handbreit überstand. Sieben solcher Gläser wurden in eine ebenfalls mit schwarzem Papier ausgekleidete Holzkiste gestellt und in jedes der Gläser 1 Liter einer Nährlösung von folgender Zusammensetzung gegeben:

Wasser	1000 ccm
Kaliumnitrat	1 g
Calciumsulfat	0,5 g
Chlornatrium	0,5 g
Magnesiumsulfat	0,5 g
Calciumphosphat	0,5 g
Eisenchlorid	einige Tropfen.

Damit die zu keimenden Samen und Keimlinge nicht in der Lösung untersinken konnten, musste eine Art Rost konstruiert werden. Es wurden zu diesem Zwecke an Aluminiumdrahträhmchen vom Flächeninhalt der Gläser grobe Stramingewebe geknotet, durch deren Maschen die Keimlingwurzeln noch gut hindurchwachsen konnten. In jedes Glas wurde nun eine Glühbirne so tief eingehängt, dass die Kultur nur unter dem Einfluss dieser Glühbirne stand, während fremdes, farbiges Licht durch die schwarze Umhüllung genügend ferngehalten wurde. Es wurden benutzt eine rote, blaue, violette und grüne Lampe, sowie ausserdem eine Lampe mit Mattglas und eine helle, gewöhnliche Glühbirne, alle von gleicher Stromstärke. Das siebente Glas wurde, mit schwarzem Papier bedeckt, in derselben Kiste völlig dunkel gehalten. Durch eine weitere mit schwarzem Papier ausgekleidete grosse Kiste konnte die ganze Einrichtung lichtsicher zugedeckt werden. Ein achtes Glas ohne schwarze Umhüllung wurde im Laboratorium zur Kultur bei Tageslicht aufgestellt. Im

Inneren des Lichtapparates stieg die Wärme nahezu auf Brut-temperatur, d. h. auf ungefähr 35° C. Die Tageslichtkultur hatte Laboratoriumstemperatur von 18—22° C. In die Gläser wurden je gleiche Mengen Maissamen eingesät, und zwar weisser „Pferde-zahnmais“ und gelber „La Plata-Mais“. Gleichalterige Keimlinge der gleichen Sorte, die unter verschiedenfarbigem Licht gewachsen waren, wurden sodann in bezug auf ihren Fermentgehalt verglichen.

Erste Kombination. Ein unter rotem Licht gewachsener Keimling von 0,37 g Frischgewicht, wurde zerkleinert und 1/2 Stunde mit 20 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt.

Katalase: 15 ccm des Filtrates + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: 29 mm.

Peroxydase: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	3 Sek.	sofort: 25; 30 Sek.: 28; 1 Min.: Ciba 1,6; 1 1/2 Min.: Ciba 3,2; 2 Min.: 6,4
1/2 verdünnt:	8 Sek.	sofort: 25; 30 Sek.: 26; 45 Sek.: 27; 1 Min.: 28; 1 1/2 Min.: stärker; 2 Min.: stärker
1/4 verdünnt:	12 Sek.	sofort: 25; 30 Sek.: 25; 45 Sek.: 26; 1 Min.: 27; 1 1/2 Min.: 28; 2 Min.: 28 stärker
1/8 verdünnt:	17 Sek.	sofort: 25; 30 Sek.: 25; 1 Min.: 26; 1 1/2 Min.: 26; 2 Min.: 26
1/16 verdünnt:	1 Min.	noch schwach grau

Verdünnungsgrad bis zu 1/16 inkl.

Ein blau belichteter Keimling von 0,76 g Gewicht wurde dem roten analog behandelt.

Katalase: 15 ccm des Filtrates mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: 11 mm.

Peroxydase: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	3—4 Sek.	sofort: 25; 30 Sek.: 27; 1 Min.: 27—28; 1 1/2 Min.: 28; 2 Min.: ausgefallen
1/2 verdünnt:	5 Sek.	1/2 Min.: 27; 1 Min.: 27; 2 Min.: 28
1/4 verdünnt:	15 Sek.	1 Min.: 27; 2 Min.: 28

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
1/8 verdünnt:	20 Sek.	sofort: 25; 45 Sek.: 25; 1 Min.: 25—26; 1 1/2 Min.: 25—26; 2 Min.: 25—26
1/16 verdünnt:	1 Min.	—

Reaktion bis zu 1/8 inkl.

Es sei hinzugefügt, dass der Peroxydaseversuch mit den Extrakten anderer Keimlinge ausgeführt wurde. Der rotbelichtete wog 0,65 g, der blaubelichtete 0,81 g. Die beiden Versuchsreihen zeigen also, dass die rot belichteten Keimlinge mehr „Katalase" und auch mehr „Peroxydase" besitzen als die blau belichteten, ungeachtet dem grösseren Gewicht der letzteren. Der Lichteinfluss ist also auf „beide" Fermente gleichsinnig.

Zweite Kombination. Untersucht wurde ein violett belichteter Keimling von 0,53 g Gewicht (0,524 g) auf Katalase. 20 ccm Kochsalzlösung.

Katalase: 15 ccm des Filtrates + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: 48 mm.

Zum Versuch auf Peroxydase wurde ein zweiter Keimling von 0,53 g Gewicht benutzt.

Peroxydase: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	5 Sek.:	30 Sek.: 27; 1 Min.: 28; 1 1/2 Min.: Ciba I 1,6; 2 Min.: Ciba I 1,6; 3 Min.: fällt
1/2 verdünnt:	7 Sek.:	sofort: 25; 1/2 Min.: 26; 1 Min.: 27; 1 1/2 Min.: 28; 2 Min.: Ciba 0,6—1,6
1/4 verdünnt:	10 Sek.:	sofort: 25; 1/2 Min.: 26; 1 Min.: 26—27; 1 1/2 Min.: 26—27; 2 Min.: 27
1/8 verdünnt:	1 Min.:	gegen 1:16 dunkler, 2 Min.: nicht blau, gering gefärbt.

Reaktion bis zu 1/8 inkl.

Zum Vergleich wurde benutzt ein grün belichteter Keimling.

Ein Keimling wog 0,474 g; er wurde zerkleinert und mit 20 ccm Kochsalzlösung ausgelaugt.

Katalase: 15 ccm des Filtrates + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: 30 mm.

Absichtlich wurde zum Versuch auf „Peroxydase“ ein neuer Keimling zerkleinert und extrahiert. Gewicht 0,51 g.

Peroxydase: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	10 Sek.	1/2 Min.: 27; 1 1/2 Min.: 28; 2 Min.: Ciba I 1,6; 2 1/2 Min.: Ciba 1,6
1/2 verdünnt:	5 Sek.	sofort: 26; 30 Sek.: 26—27; 1 Min.: 27; 1 1/2 Min.: 27—28; 2 Min.: Ciba 1,6
1/4 verdünnt:	12 Sek.	sofort: 25 ganz schwach; 30 Sek.: 25; 1 Min.: 25—26; 1 1/2 Min.: 25—26; 2 Min.: 26
1/8 verdünnt:	15 Sek.	sofort: 25; 1 Min.: 25—26; 1 1/2 Min.: 25—26; 2 Min.: 26 schwach
1/16 verdünnt:	1 Min.	nichts

Reaktion bis zu 1/8 inkl.

Zwar sind die Verdünnungsgrade der beiden Peroxydaseproben gleich; aber die Farbenintensität ist bei dem violett belichteten Keimling grösser, was in diesem Falle die Farbenangaben auszudrücken vermögen. Der violett belichtete Keimling scheint demnach mehr Peroxydase als der grün belichtete zu besitzen, denn das etwas grössere Gewicht der violett belichteten Keimlinge (Differenz ist 0,02 bzw. 0,05) kann für den Unterschied kaum verantwortlich gemacht werden.

Auch diese beiden Versuche lassen das Parallelgehen von „Katalase“ und „Peroxydase“ erkennen.

Dritte Kombination. Ein etiolierter Keimling aus dem Dunkelglas von 0,77 g Frischgewicht wurde zerkleinert und mit 20 ccm Kochsalzlösung 1/2 Stunde lang ausgelaugt. Das Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden betrug: 55 mm.

Ein weiterer Keimling von 0,90 g Frischgewicht wurde zur Peroxydaseprobe benutzt.

Peroxydase: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	2 Sek.	1/2 Min.: 28; 1 Min.: Ciba I 1,6; 1 1/2 Min.: 3,2; 2 Min.: 6,4; 2 1/2 Min.: 10 %
1/2 verdünnt:	3 1/2 Sek.	sofort: 25; 1/2 Min.: 26; 1 Min.: 27—28; 1 1/2 Min.: 28; 2 Min.: Ciba 1,6

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
1/4 verdünnt:	8 Sek.	sofort: 25; 1/2 Min. 25—26; 1 Min.: 26; 1 1/2 Min.: 26 stärker; 2 Min.: 59
1/8 verdünnt:	13 Sek.	sofort: 25; 1/2 Min.: 25 stärker; 1 Min.: 26 schwach; 3 Min.: 59 sehr schwach
1/16 verdünnt:	20 Sek.	sofort: 25 schwach; 1 Min.: noch gering; 2 Min.: dunkler, langsam tiefer
1/32 verdünnt:	2 Min.	nur Spuren?

Bis zu 1/16 inkl.

Mit den etiolierten Keimlingen wurden Pflänzchen aus dem Hellichtglas (d. h. Glas mit gewöhnlicher Glühbirne) verglichen. Ein grösserer Keimling von 0,74 g Gewicht wurde in bekannter Weise ausgelaugt.

Katalase: 15 ccm des Filtrates mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Das Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden betrug: 54—55 mm.

Ein anderer Keimling von 0,96 g Gewicht wurde untersucht auf Peroxydase: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	2 Sek.	sofort: 26; 1/2 Min.: 27—28; 1 Min.: Ciba I 0,6—1,6; 2 Min.: 1,6—3,2
1/2 verdünnt:	3 1/2 Sek.	sofort: Ciba I 0,2; 1/2 Min.: 27; 1 Min.: 28; 1 1/2 Min.: 60; 2 Min.: Ciba I 3,2
1/4 verdünnt:	2 Sek.	sofort: 27; 1/2 Min.: 60; 1 Min.: Ciba 1,6; 1 1/2 Min.: 1,6—3,2; 2 Min.: 3,2
1/8 verdünnt:	2—2 1/2 Sek.	sofort: 26; 1/2 Min.: 59; 1 Min.: 59—60; 1 1/2 Min.: 59—60; 2 Min.: 60
1/16 verdünnt:	7 Sek.	sofort: 25; 1/2 Min.: 25—26; 1 Min.: 26; 1 1/2 Min.: 26; 2 Min.; 26 fällt
1/32 verdünnt:	1—2 Min.	—

Reaktion bis zu 1/16 inkl.

In beiden Versuchsreihen sind die Fermentquantitäten nahezu gleich, d. h. „Katalase"- sowohl als auch „Peroxydase"bildung werden von Helligkeit und Dunkelheit im gleichen Sinne beeinflusst. Das Vorhandensein oder Fehlen von Licht scheint auf den Gehalt an „Katalase" und „Peroxydase" nicht gerade wesentlich einzuwirken, was, wie auch die früher dargelegten Versuche, sehr gegen eine Beteiligung des Chlorophylls bei den fermentativen Oxydationsprozessen im pflanzlichen Organismus spricht.

Vierte Kombination. Ein belichteter (gewöhnliche, helle Glühbirne) Keimling von 0,626 g Gewicht wurde auf die gewöhnliche Weise ausgelaugt und zur Prüfung benutzt.

Katalase: 15 ccm Filtrat + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: nichts.

Ein anderer Keimling wurde ausgelaugt zur Prüfung auf:

Peroxydase. Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	1 Sek.	sofort: 26; 1/2 Min.: Ciba I 3,2; 1 Min.: Ciba 6,4; 1 1/2 Min.: 6,4—1 %; 2 Min.: 10 %
1/2 verdünnt:	2 1/2 Sek.	sofort: 25; 1/2 Min.: 27—28; 1 Min: 28; 1 1/2 Min.: Ciba 1,6; 2 Min.: Ciba 6,4
1/4 verdünnt:	2—2 1/2 Sek.	sofort: 25; 1/2 Min.: 27; 1 Min.: 59; 1 1/2 Min.: 60; 2 Min.: 60 mehr blau
1/8 verdünnt:	3 Sek.	sofort: 25—26; 1/2 Min.: 27; 1 Min.: 59 schwach; 1 1/2 Min.: 59; 2 Min.: 59 grauer
1/16 verdünnt:	3 1/2 Sek.	sofort: 25; 1/2 Min.: 27; 1 Min.: 27—28; 1 1/2 Min.: 28; 2 Min.: 27 heller
1/32 verdünnt:	5 Sek.	sofort: 25; 1/2 Min: 25—26; 1 Min.: 26; 1 1/2 Min.: 26; 2 Min.: 25—26
1/64 verdünnt:	2 Min.	vielleicht Spur.

Reaktion bis zu 1/32 inkl.

Ein rot belichteter Keimling von ebenfalls 0,626 g Gewicht wurde geprüft auf:

Katalase: 15 ccm des Filtrates mit 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1 %ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: 32 mm.

Zur Prüfung auf Peroxydase wurde ein zweiter rot belichteter Keimling von 0,830 g Frischgewicht benutzt.

Peroxydase: Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	2 Sek.	sofort: 25—28; 1/2 Min.: 68; 1 Min.: 68—69; 1 1/2 Min.: 70; 2 Min.: 70—71

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
1/2 verdünnt:	2 1/2 Sek.	sofort: 28; 1/2 Min.: 68; 1 Min.: 68; 1 1/2 Min.: 68—69; 2 Min.: 68—69
1/4 verdünnt:	2 Sek.	sofort: 25—28; 1/2 Min.: Ciba 1,6—3,2; 1 Min.: 68; 1 1/2 Min.: 68; 2 Min: 68
1/8 verdünnt:	8 Sek.	25 gering, dabei grünlichgrau wird tiefer, aber nicht zu 26
1/16 verdünnt:	8 Sek.	sofort: 27; 1/2 Min.: 6,4—1,6; 1 Min.: 0,6—1,6; 1 1/2 Min.: 26—27; 2 Min.: 27 schwach
1/32 verdünnt:	13 Sek.	sofort: 25; 1/2 Min.: 25—26; 1 Min.: 26 gering; 1 1/2 Min.: 26; 2 Min.: 26 gering
1/64 verdünnt:	32 Sek.	Spur, bei 2 Min. etwas dunkler.

Reaktion bis zu 1/32.

Auch bei diesen letzten Versuchen zeigt sich ein paralleles Verhalten „beider" Fermente. „Katalase" und „Peroxydase" sind in den rot belichteten Keimlingen quantitativ stärker — wenn auch minimal — vertreten. Bei dem hell belichteten Keimling zeigte sich dagegen zum ersten Male ein Ausfall der Katalasereaktion bei Anwesenheit von „Peroxydase", eine Tatsache, die, offenbar entsprechend der früher dargelegten Theorie, ihre Ursache in einem besonders raschen Verlauf der Oxydationsreaktion hat, wodurch das zur Verfügung stehende Wasserstoffsuperoxyd ganz in diesem Prozess aufgebraucht wird, ehe es Zeit hat, einen katalytischen Zerfall zu erleiden. Tatsächlich weist das Protokoll gegenüber allen vorhergehenden einen viel rascheren Eintritt der Farbreaktion in allen Verdünnungen auf, ein Verhalten, das entweder in dem Vorhandensein von Beschleunigern dieser Reaktion oder in dem Fehlen von Hemmungsstoffen derselben, bzw. in dem Vorhandensein von Hemmungskörpern des katalytischen Prozesses oder dem Fehlen seiner Beschleuniger seine Ursache haben kann oder in einer spezifischen Beeinflussung der Oxydationsreaktion durch einen bestimmten Faktor des weissen Lichts. Nichtsdestoweniger zeigen die in diesen Versuchsreihen mitgeteilten Daten im grossen Ganzen, dass „beide" fraglichen Fermente vom Licht gleichsinnig beeinflusst werden. Die Annahme ihrer Identität hätte demnach eine weitere Stütze erhalten.

Endlich sollte noch der Einfluss eines dritten Faktors auf die Oxydationsfermente untersucht werden.

c) Die Dialyse.

Wohl wusste man seit längerer Zeit, dass sich „Katalase“ und „Peroxydase“ durch den Dialysator reinigen lassen, und dass sie die semipermeable Wand zu passieren vermögen. Doch man hatte nie beachtet, in welchen Mengen sich die „beiden“ Fermente im Dialysat vorfinden, und ob „beide“ gleich stark die Membran durchdringen. Folgender Versuch gibt darüber Auskunft. Kartoffelknollen (Magnum bonum) wurden zerkleinert und 50 g der Masse mit 25 ccm destilliertem Wasser in das innere Gefäss gegeben. Der äussere Behälter wurde mit 125 ccm destilliertem Wasser versehen und das Ganze 24 Stunden sich selbst überlassen. Das Dialysat wurde sodann untersucht.

Katalase: 15 ccm Dialysat + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig. Sauerstoffvolumen nach 2 Stunden: 50 mm.

Oxydase: nur wenig; bis zur Verdünnung $^1/_2$.

Peroxydase. Reagenzglas.

Konzentration	Farbeneintritt nach	Farbe nach
unverdünnt:	15 Sek.	$^1/_2$ Min.: 26—27; 1 Min.: 27; $1^1/_2$ Min.: 27—28; 2 Min.: 28
$^1/_2$ verdünnt:	15—17 Sek.	$1^1/_2$ Min.: 27, fällt nach 5—6 Min.
$^1/_4$ verdünnt:	25 Sek.	gering, Ciba Blau ca. 0,2.
$^1/_8$ verdünnt:	35 Sek.	nach 1 Min. deutlich dunkler
$^1/_{16}$ verdünnt:	4 Min.	äusserst wenig.

Reaktion bis zu $^1/_8$ inkl.

Vergleicht man diese Zahlen mit denen, die der Versuch mit nicht dialysiertem Auszug aus Kartoffelknollen ergab, so kommt man zu dem Resultat, dass sich der dialysierte Saft genau wie ein normal untersuchter verhält. Der Normalsaft ergab: Katalase: $50^1/_2$ mm, Peroxydase: $^1/_{32}$ inkl. Das Dialysat weicht nur wenig ab mit: Katalase: 50 mm, Peroxydase bis $^1/_8$. Auch der Eintritt der Farbreaktion ist bei normalem und dialysiertem Saft ein sehr ähnlicher, nur sind die Farben im Dialysat weit reiner als im undialysierten Auszug, was ja ohne weiteres durch das Zurückbleiben störender Verunreinigungen zu erklären ist. Zieht man einen geringen Rest „beider“ Fermente, der die permeable Wand in der gegebenen Zeit nicht passiert hat, ab, so kann man sagen, „beide“ Fermente haben die Membran in gleicher Menge passiert. Zwar ist es nur ein Versuch, doch vermag auch er ein Licht zu werfen auf die engen Beziehungen von „Katalase“ und „Peroxydase.“

Die Ergebnisse des Gesamtkapitels zusammenfassend, kann gesagt werden:

Es wurde durch Untersuchungen über die Beeinflussung „beider" Fermente durch Temperatur, Licht und Dialyse die theoretisch aufgestellte Annahme einer Identität dieser Fermente praktisch sicher zu stellen versucht.

Kapitel 6. Zusammenstellung der Hauptergebnisse.

Es wurde im „experimentellen Teil" am Ende eines jeden Kapitels das Ergebnis der Untersuchungen mitgeteilt; deshalb sollen hier nur zusammenfassend die Hauptresultate in knapper Form wiederholt werden.

1. Es wurden für die quantitative Reduktasebestimmung zwei Verfahren angegeben, beruhend auf einer bekannten Reduktasereaktion. Es wurde als Normalwirkung die Reduktionsfähigkeit einer 1 promilligen Glukoselösung und 1 %igem Alkali festgesetzt.

2. Es wurden für die quantitative Peroxydasebestimmung zwei neue Verfahren ausgearbeitet, die auf der bekannten Benzidinreaktion basieren. An Stelle der bei der qualitativen Bestimmung üblichen alkoholischen Benzidinlösung wurde bei dem einen Peroxydaseversuch eine bei 45° C. gesättigte, wässerige Benzidinlösung benutzt.

3. Die bisher benutzten quantitativen Katalasebestimmungen wurden beibehalten. Die bekannte volumetrische Quantitätsbestimmung wurde bei Temperaturgleichheit ausgeführt. Als Modell für „Katalase"- sowohl als auch für „Peroxydase"wirkung eignet sich Natriumpersulfat.

4. Es wurde eine Reihe noch nicht untersuchter Pflanzen und Pflanzenteile auf „Oxydationsfermente" geprüft und letztere stets gefunden. Die Annahme einer ubiquitären Verbreitung der Oxydationsfermente scheint berechtigt. „Katalase" und „Peroxydase" sind gleich stark verbreitet, ausser bei den hier untersuchten Pilzen, wo die „Katalase" auf Kosten der fast oder gänzlich fehlenden „Peroxydase"-wirkung abnorm hervortritt. Reduktase- und Oxydasereaktion wurde weniger häufig erhalten und in geringerem Maasse.

5. Es wurde als Sitz des physiologischen Ferments hauptsächlich das Mesophyll und sonstiges Parenchymgewebe erkannt. Der Ort der unphysiologischen Katalase ist überall da, wo einerseits H_2O_2, anderseits Oxygenase hingelangen kann, d. h. in den Gefässen, Tracheiden, auch Interzellularen.

6. Gleich der Katalase hat man überall dort Peroxydasereaktion,

wo Wasserstoffperoxyd hingelangen und mit vorhandener Oxygenase reagieren kann.

7. Die Epidermis und ihre Organe besitzen keine Oxydationsfermente (hauptsächlich gefunden an Pelargoniumkeimlingen).

8. Oxydationsferment ist nicht an das Chlorophyll gebunden (geprüft an der Katalasereaktion).

9. Es wurde gezeigt, dass das Wasserstoffperoxyd sich weit ins Gewebe zu verteilen vermag. Überall, wo Eosin hingelangen kann, vermag auch das Wasserstoffperoxyd einzudringen und die „Katalase"- und „Peroxydasereaktion" selbst in Gefässe, Tracheiden, Interzellularen und inbibierte Membranen zu verlegen.

10. „Katalase"- und „Peroxydase"bildung werden gleichsinnig von der Temperatur beeinflusst; Erhöhung derselben vermehrt die Fermentquantität.

11. Die verschiedenen Wellenlängen des Lichtes haben verschiedenen Einfluss auf die Fermentbildung.

12. Während der Keimung nehmen „beide" Fermente gleichsinnig zu und halten sich dann ziemlich konstant.

13. Es wurde die Annahme gemacht, dass „Katalase"- und „Peroxydasewirkung" nur verschiedenartige Äusserungen des nämlichen Prinzipes, die Fermente also identisch sind.

14. Diese Annahme wurde praktisch unterstützt durch Versuche über die Beeinflussung der Fermente durch die Faktoren: Temperatur, Licht und Dialyse. Es konnte gezeigt werden, dass sich in diesen Fällen „Katalase" und „Peroxydase" fast auf der ganzen Linie gleich verhalten.

Kapitel 7. Nomenklatur und Theorie.

Die ausserordentlich verwickelten Verhältnisse der Oxydationsfermente, die Kompliziertheit ihres Reaktionsmechanismus, vor allem aber die Wirrnis in der Benennung dieser „Fermente" zwingen dazu, noch ein erklärendes, rein theoretisches Kapitel folgen zu lassen unter den Auspizien der neuen Theorie.

Meine hochverehrte Lehrerin und ich glauben durch folgende Darlegung die Oxydationsfermentreaktionen klarlegen zu können.

In den lebenden Zellen sei vorhanden ein einfach konstituierter aldehydartiger Körper von der allgemeinen Formel $R—\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}H$. Dieser Körper besitze die Eigenschaft, die Zellwand passieren zu können, also membranpermeabel zu sein. Ferner sei in den lebenden Zellen

vorhanden ein einfach konstituiertes Peroxyd, ein Derivat des Wasserstoffsuperoxyds, von der allgemeinen Formel $\begin{array}{c} R-O \\ | \\ R-O \end{array}$. Dieses Peroxyd vermag im Gegensatz zum Aldehyd die Zellmembran nicht zu durchdringen. Beide Körper, der Aldehyd und das Peroxyd, vermögen miteinander unter Bildung ihres Additionsproduktes zu reagieren. Es entsteht somit ein neuer Körper, ein „sekundäres Peroxyd“ von der allgemeinen Formel $\begin{array}{c} O-OR \\ | \\ R-C-H \\ \diagdown OR \end{array}$. Wie das primäre, so vermag auch dieses „sekundäre Peroxyd“ die Zellmembran nicht zu durchdringen. Nach seiner ganzen Konstitution ist dieses Additionsprodukt befähigt, leicht Sauerstoff abzugeben, also oxydierend zu wirken. So wäre es auch imstande, Pyrogallol zu Purpurogallin zu oxydieren. Pyrogallol ist nun aber, besonders wenn Glukoselösung zugegen ist, membranpermeabel. Die innerhalb der Zelle sich bildenden rotbraunen Purpurogallinkristalle wären daher durch diese Oxydation entstanden, und zugleich dienen sie zum qualitativen Nachweis des „sekundären Peroxyds“ bzw. auch seiner Komponenten.

Die eine Komponente des „sekundären Peroxyds“, der Aldehydkörper, ist, wie bereits erwähnt, membranpermeabel. Er vermag schon im Gewebe der lebenden Pflanze die Zellmembran zu passieren; im erhöhten Maasse muss das jedoch der Fall sein bei mikroskopischen Objekten, bei denen der Aldehyd ausgelaugt wird. Der Aldehyd folgt dann nach dem Durchdringen der Membran allen Bahnen und Leitungssträngen im Gewebe, vornehmlich den Wasserbahnen. In Schnitten ist er demnach wohl auch in Interzellularräumen vorhanden, die sonst in der Regel nur luftführend sind. Das Peroxyd der Zelle ist, wie erwähnt, nicht permeabel. Wird nun aber von aussen künstlich ein Peroxyd zugegeben, so ist dem aldehydartigen Körper nun wieder Gelegenheit geboten, mit diesem Peroxyd eine Verbindung einzugehen. Es wird sich demnach das Additionsprodukt bilden, also wiederum ein „sekundäres Peroxyd“. Das zugegebene Peroxyd sei Wasserstoffsuperoxyd $\begin{array}{c} H-O \\ | \\ H-O \end{array}$; es entsteht somit: $\begin{array}{c} \diagup O-OH \\ R-C-H \\ \diagdown OH \end{array}$. Dieses zweite „sekundäre Peroxyd“ ist von dem

ersten in der Zelle entstandenen nur dadurch unterschieden, dass es an Stelle der organischen Reste R Wasserstoffatome besitzt. Gemeinsam ist beiden der Aldehydkörper, aus dem sie durch Reaktion mit dem Peroxyd hervorgehen. Auch dieses zweite „sekundäre Peroxyd" ist befähigt, leicht Sauerstoff abzugeben, d. h. oxydierend zu wirken. So wird es ebenfalls Pyrogallol zu Purpurogallin oxydieren können. Ferner vermag es andere Chromogene, z. B. Guajakharztinktur und Benzidin in die Farbverbindungen überzuführen, die ihrerseits somit zugleich ein qualitativer Nachweis dieses „sekundären Peroxyds" und indirekt seiner wichtigen aldehydartigen, physiologischen Komponente sind. Diese Oxydationen sind also künstlich erzeugt.

Aber noch in einer andern Weise vermag das künstliche zweite „sekundäre Peroxyd" zu wirken. Es kann sich mit dem überflüssigen Wasserstoffsuperoxyd derartig umsetzen, dass Sauerstoff frei wird. Auch diese Sauerstoffentwicklung ist künstlich hervorgerufen und sie ist wiederum ein Indikator für die Aldehydkomponente des zweiten „sekundären Peroxyds".

Die Oxydation eines Chromogens und diese Sauerstoffentwicklung wird nun überall da stattfinden, wo der Aldehyd mit den künstlich zugesetzten Agenzien in Wechselwirkung zu treten vermag. Und das kann sein in allen Leitungsbahnen des Pflanzenkörpers, d. h. also in Gefässen, Tracheiden, selbst Interzellularen und inbibierten Membranen. Doch alle diese Reaktionen sind künstlich herbeigeführt und unphysiologisch. Jedoch zu diesen drei Möglichkeiten der Reaktion des aldehydartigen Körpers gesellt sich noch eine vierte. Als Aldehyd vermag dieser Stoff auch Reduktionen auszuführen. Ist daher kein Wasserstoffsuperoxyd, wohl aber ein leicht reduzierbarer Körper, z. B. Methylenblau, vorhanden, so wird dieses zum farblosen Produkt reduziert werden können. Gleich den beiden vorhergehenden Reaktionen werden auch diese Reduktionen überall da vor sich gehen, wo der Farbstoff hingelangen kann. Diese Erscheinung wäre zugleich auch ein Indikator für den aldehydartigen Körper. Nimmt man gerade Methylenblau, das als Vitalfarbkörper in die Zelle einzudringen vermag, so wird die Reduktion auch dort vor sich gehen können. Sie wird aber nur intermediär sein, denn der Farbstoff wird sofort durch das „sekundäre Peroxyd" wieder oxydiert werden, so dass keine sichtbare Wirkung zu erwarten ist, es wäre denn, dass irgendein Mechanismus ständig das „sekundäre Peroxyd" von der Oxygenase abtrennen würde.

Somit ergibt sich also: Die Oxydation innerhalb der Zelle, die Oxydation, Sauerstoffentwicklung und Reduktion ausserhalb der Zelle, sind alle durch den einen Hauptanteil, den Aldehydkörper, bedingt.

Durch diese Auffassung werden die verwickelten Verhältnisse der Oxydationsfermente ihrer Klärung näher gebracht. — Die beiden künstlich geweckten Reaktionen: die Oxydation und Sauerstoffentwicklung ausserhalb der Zelle seien zwei miteinander konkurrierende Vorgänge, deren Verlauf je nach äusseren oder inneren Umständen sich mehr zugunsten der einen oder andern Reaktion gestalten mag, ja gelegentlich auf der einen Seite ganz unterbleiben kann, wie dies bei Pilzen zu sein scheint.

Zur Nomenklatur.

Um die Wirrnis der Benennungen zu klären, müssten sogar noch drei neue Bezeichnungen hinzugefügt werden, doch soll mit bereits bekannten Namen die Nomenclatur nach Möglichkeit durchgeführt werden. So sei denn der aldehydartige Körper innerhalb der Zelle im Sinne von Chodat und Bach als „Oxygenase" bezeichnet. Das in der Zelle vorkommende Peroxyd sei das „Zellperoxyd". „Oxygenase" und „(Zell)peroxyd" geben ein „sekundäres Peroxyd" im Sinne Engler's. Dieses vermag, wie ausgeführt, Oxydationen zu bewirken im Zellinnern. Es bewirkt als Ganzes die Erscheinung der „Direktoxydase".

Der Aldehydkörper, die „Oxygenase", diffundiert nach aussen. Mit dem zugesetzten Wasserstoffperoxyd bilde sie das zweite „sekundäre (Kunst)peroxyd". Reagiert dieses mit Wasserstoffperoxyd unter Sauerstoffabspaltung, so habe man die Erscheinung der „Katalase". Reagiert dieses künstlich erzeugte „sekundäre Peroxyd" jedoch durch Sauerstoffübertragung an ein Chromogen, so sei dies die Erscheinung der „Peroxydase". Übrig bleibt noch das Phänomen der „Reduktase", wenn „Oxygenase" mit einem leicht reduzierbaren Körper in Reaktion tritt.

Mit diesen Bezeichnungen, die alle bereits in die Literatur übergegangen sind, lässt sich nun folgendes, den ganzen Reaktionskomplex veranschaulichende Schema aufstellen:

„Oxygenase" + „(Zell)peroxyd" = „sekundäres Zellperoxyd";
„sekundäres Zellperoxyd" + Chromogen = Erscheinung der „Direktoxydase";

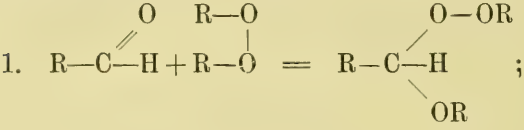
„Oxygenase“ + Wasserstoffperoxyd = „sekundäres (Kunst-) peroxyd“;

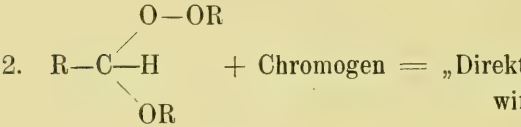
„sekundäres (Kunst)peroxyd“ + Wasserstoffperoxyd = Erscheinung der „Katalase“;

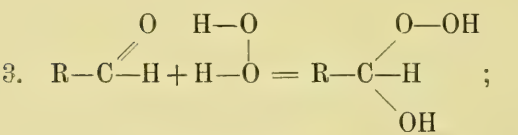
„sekundäres (Kunst)peroxyd“ + Chromogen = Erscheinung der „Peroxydase“;

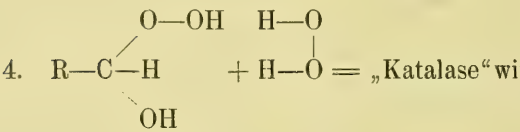
„Oxygenase“ + Farbstoff = Erscheinung der „Reduktase“.

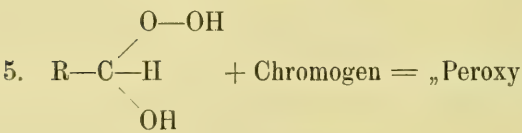
Und in einfachen Gleichungen wiedergegeben, ergibt sich:

1.  ;

2. 

3.  ;

4. 

5. 

6.

Schema und Gleichungen geben ein klares Bild der Reaktionen der „Oxydationsfermente“.

Grosse Wirrnis brachte unter anderm die wenig einheitliche Nomenklatur:

„Peroxydase“ für „sekundäres (Kunst)peroxyd“ nach Chodat und Bach, ferner „Superoxydase“ für „Katalase“ (Senter), „Oxydase“ für „Direktoxydase“ und „Anärooxydase“ für „Direktoxydase“, „Leptomin“ für „Peroxydase“ (Raziborski) und viele

andere Synonima. Nach der neuen Annahme sind alle diese „Fermente" zurückzuführen auf ein einziges wirksames Prinzip, die „Oxygenase" (Chodat-Bach).

Voraussetzungen der Theorie.

Dass die neue Auffassung nicht eine willkürliche Konstruktion der verschiedenen Reaktionen zu einem Prinzip ist, beweisen gerade die vielen Detailversuche der verschiedenen Forscher, die sich alle mit der angeführten Darlegung in Einklang bringen lassen. Es war aber niemals gewagt worden, in den letzten Konsequenzen noch weiter zu gehen, um alle Reaktionen zu vereinigen. Doch ist die neue Theorie nicht voraussetzungslos, es wird im Gegenteil angenommen, dass:

1. ein aldehydartiger Stoff in den Zellen vorkommt, dass
2. dieser Körper membranpermeabel ist, dass
3. in der Zelle ein Peroxyd vorhanden ist, welches die Membran nicht durchdringt, dass
4. das sekundäre Peroxyd die Membran nicht durchdringt, dass
5. Katalase- und Peroxydasewirkung zwei Konkurrenzreaktionen sind.

Doch diese Voraussetzungen sind derartig, dass sich viele Analoga für dieselben finden lassen und somit die Bedingungen ihre Schärfe verlieren.

Zu 1. aldehydartige Stoffe sind in den Zellen nachgewiesen, erinnert sei nur an den weitverbreiteten Traubenzucker;

zu 2. ist hinlänglich bewiesen;

zu 3. ist wahrscheinlich;

zu 4. durch Koppelung der Oxygenase an das Peroxyd verliert dieselbe ihre Membranpermeabilität;

zu 5. für derartige Konkurrenzreaktionen lassen sich in der physikalischen Chemie viele Analoga anführen.

Gegen die Theorie sprechen gewichtige Gründe; doch lassen sie sich beheben und stehen somit der Erklärung nicht im Wege (s. Kap. VI). Für die neue Theorie sprechen nicht nur meine Versuche, sondern ebenso die Ergebnisse anderer (Chodat, Bach, Raziborski, Freedericksz, Bourquelot, Schönbein usw.), wenn man nicht schon allein die Einfachheit der Auffassung der Oxydationsfermentreaktionen für diese Darlegung plaidieren lassen will.

Kapitel 8. Anhang.

Im Laufe der Untersuchungen tauchten vielfach Nebenfragen aller Art auf, deren Beantwortung durch das Experiment zum Teil versucht wurde. Nur die wichtigeren derselben sollen in diesem Anhangkapitel kurz Erwähnung finden.

1. Versuche mit ätherischen Ölen.

Im Laufe der Untersuchungen über das qualitative und quantitative Vorkommen der Oxydationsfermente wurde mehrfach die auffällige Tatsache festgestellt, dass stark duftende Pflanzen und Pflanzenorgane auch eine grössere Fermentmenge aufweisen. Da leicht flüchtige, ätherische Öle die Ursache des Duftes sind, so lag die Vermutung nahe, dass eben diese Öle selber als „Peroxyde" zu wirken vermöchten. Durch ihre Mitwirkung würden sie eine Beschleunigung der eigentlichen fermentativen Reaktion bedingen oder selbst als Fermente imponieren. Auch könnten die Öle als Aktivatoren (Coenzyme) mitwirken. Um hierüber Klarheit zu erhalten, sollte der Einfluss ätherischer Öle auf „Katalase"-, „Oxydase"- und „Peroxydase"reaktion untersucht werden.

a) Rosenöl.

Oleum rosarum wurde in Wasser suspendiert und nach bekannter Weise auf Oxydationsfermente untersucht.

Katalase: —
Oxydase: —
Peroxydase: —

b) Citral.

Als angenehmer Riechstoff vom Charakter eines ungesättigten Aldehydes ist Citral weit verbreitet; es findet sich im Zitronengras, in den Zitronen selber und vor allem in Geranien. Seine Untersuchung auf die Oxydationsfermentreaktionen ergab:

Katalase: —
Oxydase: —
Peroxydase: —

c) Ionon.

Ionon ist ein synthetisch gewonnener Riechstoff, der an Aroma dem natürlichen Duftstoffe der Veilchen gleichkommt. Seine Untersuchung ergab.

Katalase: —

Oxydase: —

Peroxydase: —

Es zeigt sich also, dass diese drei Riechstoffe, die zu den intensivsten gehören, keine Fermentreaktion geben.

Die grössere Menge an Oxydationsfermenten in duftenden Pflanzenorganen ist also wohl nicht auf die betreffenden ätherischen Öle zurückzuführen.

2. Eiweissversuche.

Zur Fällung des Eiweisses wurde das trotz besserer Verfahren immer noch am meisten angewandte Esbach'sche Reagens benutzt.

Bei den Untersuchungen über den Einfluss der Temperatur wurde schon früher kurz auf das merkwürdige Ergebnis der Eiweissuntersuchung bei Pyrogallolgegenwart hingewiesen, dass in Gegenwart dieses Polyphenols trotz der Bildung von Purpurogallin, das mit zur Wägung gelangt, nicht mehr, sondern weniger Eiweiss gefunden wird als bei der pyrogallolfreien Kontrollprobe. Es hat den Anschein, als ob das Eiweiss durch Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol irgendwie verändert würde. Vielleicht entstehen kristallinische oder eventuell auch höhere lösliche Spaltprodukte, auf die aber Esbach's Reagens nicht mehr einzuwirken vermag. Folgende Versuche sollten darüber aufklären:

Kartoffelknollen wurden zerkleinert und in bekannter Weise ausgelaugt. Im Filtrat wurde zunächst mit Esbach's Reagens das Gesamteiweiss in zwei Parallelversuchen bestimmt, also ohne Wasserstoffsuperoxyd und ohne Pyrogallol. Um nun eventuell Veränderungen des Eiweisses festzustellen, wurde eine gleiche Menge Saft mit Esbach's Reagens und Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol versetzt. Wird das Eiweiss nicht verändert, so muss beim zweiten Versuch das Gewicht des Niederschlages grösser sein durch das ausgeschiedene Purpurogallin als beim ersten Versuch[1]). Es wurde in allen Fällen 10 ccm Esbach's Reagens verwendet, eine für 10 ccm Saft unbedingt ausreichende Menge.

1) Es war also nun festzustellen, ob durch die Behandlung des Saftes mit Esbach's Reagens einerseits und mit Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol + Esbach's Reagens anderseits eine Veränderung in der Menge des Eiweissniederschlages vor sich geht, es war mit anderen Worten zu bestimmen:

1. das Gesamteiweiss vor Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol,
2. das Gesamteiweiss nach Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol,

und durch Wägung war zu untersuchen, ob: $2 > 1$ ist, oder umgekehrt.

Versuch 1.

10 ccm Saft + 10 ccm Esbach mit Kontrolle.

Versuch 2.

10 ccm Saft + 10 ccm Esbach + 5 ccm Pyrogallol 1%ig + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig mit Kontrolle.

Ferner wurden angesetzt:

10 ccm Saft + 5 ccm Esbach + 5 ccm Wasserstoffsuperoxyd 1%ig mit Kontrolle.

10 ccm Saft + 5 ccm Esbach + 5 ccm Pyrogallol 1%ig mit Kontrolle, um zu prüfen, ob Wasserstoffsuperoxyd für sich allein oder Pyrogallol für sich allein einen Einfluss auf Eiweiss auszuüben vermögen. Nach 18stündigem Stehen war schon makroskopisch ein sinnfälliger Unterschied in der Menge der Niederschläge zu konstatieren. Der Niederschlag im Gläschen mit Saft, Esbach, Pyrogallol und Wasserstoffsuperoxyd war bedeutend geringer als der blosse Eiweissniederschlag. Offenbar ist das Eiweiss durch das Zusammenwirken von Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol verändert worden. Die verschiedenen Niederschläge wurden auf gewogene Filter gebracht.

Filter 1: 0,6890 g; mit Gesamteiweiss: 0,8009 g.
Filter 2: 0,6645 g; mit Gesamteiweiss: 0,7921 g.
Filter 3: 0,6465 g; mit Eiweiss + Purpurogallin: 0,7560 g.
Filter 4: 0,4078 g; mit Eiweiss + Purpurogallin: 0,5300 g.
Filter 5: 0,4158 g; mit Eiweiss + Pyrogallol: 0,5518 g.
Filter 6: 0,3355 g; mit Eiweiss + Pyrogallol: 0,4557 g.
Filter 7: 0,3283 g; mit Eiweiss + Wasserstoffperoxyd: 0,4479 g.
Filter 8: 0,4266 g; mit Eiweiss + Wasserstoffperoxyd: 0,5547 g.

Filter 1—4 wurden zusammen 30 Minuten lang bei 105° C. im Trockenkasten getrocknet. Filter 5— trockneten bei Zimmertemperatur über Nacht. Vorher waren alle Niederschläge gleichmässig mit destilliertem Wasser ausgewaschen worden.

Gesamtniederschlag vor Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol.

Filter 1: 0,8009—0,6890 = 0,1119 g.
Filter 2 (Kontrolle): 0,7921—0,6645 = 0,1276 g.
Differenz beider Werte: 0,0157.
Mittelwert: 0,11975 g.

Gesamtniederschlag nach Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol.

Filter 3: 0,7560—0,6465 = 0,1095 g.

Filter 4 (Kontrolle): 0,5300—0,4078 = 0,1222.

Differenz beider Werte: 0,0127.

Mittelwert: 0,11585 g.

Zieht man die erhaltenen Mittelwerte in Betracht, so ist in der Tat nicht $2>1$, sondern sogar $2<1$, und es müsste doch nach theoretischen Annahmen 2 viel grösser sein als 1, da eben bei 2 zu Eiweiss noch das Purpurogallin hinzukommt. Es scheint also das Eiweiss eine Zersetzung erfahren zu haben durch eines der beiden Agenzien, Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol, oder durch deren kombinierte Wirkung. Um dies zu erkennen, wurde die zweite Versuchsreihe angesetzt.

1. Eiweissfällung unter Zusatz von Pyrogallol.

Filter 5 und 6: beide wurden ebenfalls 30 Minuten lang bei 100° C. im Trockenkasten gehalten, sodann gewogen.

Filter 5: 0,5518—0,4158 = 0,1360.

Filter 6 (Kontrolle): 0,4557—0,3355 = 0,1202.

Differenz beider Werte: 0,0158.

Mittelwert: 0,1281 g.

2. Eiweissfällung unter Zusatz von Wasserstoffperoxyd.

Filter 7 und 8: beide wurden 30 Minuten lang bei 100° C. im Trockenkasten gehalten, sodann gewogen.

Filter 7: 0,4479—0,3283 = 0,1196.

Filter 8 (Kontrolle): 0,5547—0,4266 = 0,1281.

Differenz beider Werte: 0,0085.

Mittelwert: 0,12385 g.

Es ergibt sich:

1. Gesamteiweiss vor Zusatz:	0,1119 g	0,1276 g	0,1197 g.
2. Gesamteiweiss nach Zusatz:	0,1095 g	0,1222 g	0,1158 g.
Differenz:	0,0024 g	0,0054 g	0,0039 g.

Es ist also der Niederschlag: Eiweiss + Purpurogallin geringer als der einfache Eiweissniederschlag oder $2<1$. Ferner:

Gesamteiweiss bei Pyrogallol:	0,1360 g	0,1202 g	0,1281 g.
Gesamteiweiss bei Wasserstoffperoxyd:	0,1196 g	0,1281 g	0,1238 g.
Differenz:	0,0164 g	0,0079 g	0,0043 g.

Es ist also der Niederschlag: Gesamteiweiss bei Pyrogallol > als 1 und 2. Aber auch der Niederschlag: Gesamteiweiss bei Wasserstoffsuperoxyd ist um ein geringes grösser als 1 und 2.

Es scheint daraus zu folgen (ohne dass es jedoch, wie ausdrücklich betont sei, mit irgendwelcher Bestimmtheit behauptet werden könnte):

Bei Eiweissfällung unter Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd und Pyrogallol wird das Eiweiss zum Teil umgewandelt, während bei Fällung des Eiweisses unter Zusatz eines der beiden Agenzien die normale Eiweissmenge erreicht, ja überschritten wird.

3. „Sitz" der „Katalase" in der Kartoffelknolle.

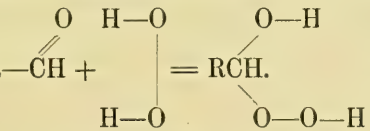
Chodat gibt für die Peroxydase und Freedericksz für die Katalase an, dass besonders in den peripherischen Schichten der Kartoffelknolle die „beiden" Fermente stark vertreten seien. Für die Katalase wurden diese Angaben wiederum bestätigt. Von einer Kartoffelknolle wurden aus der Mitte, von der Peripherie und von den Augensprossen Schnitte angefertigt und untersucht. Die Schnitte waren nach Möglichkeit gleich gewählt. Bei Zusatz von einem Tropfen Wasserstoffsuperoxyd 1%ig zu jedem derselben zeigte sich, dass der Schnitt der Peripherie mehr Sauerstoff entwickelte als derjenige aus dem Mittelgewebe. Der Schnitt durch den Augenspross verhielt sich ähnlich wie der der Peripherie, zeigte eher noch eine stärkere Sauerstoffentwicklung, was mit der Vermehrung der Oxydationsfermente im keimenden Gewebe in Einklang steht und wiederum einen Fingerzeig für die physiologische Funktion des Fermentes — bei Atmung und Stoffwechselvorgängen mitzuwirken — geben kann.

4. Reduktase.

Bei den Auszügen der Maiskeimlinge, wo noch keine störende Eigenfarbe des Saftes vorhanden war und deshalb sehr schöne Farbreaktionen erhalten werden konnten, wurde auch auf Reduktase geprüft. Zur Reduktion wurden in diesem Fall 0,5 ccm einer auf 100 verdünnten Neisser-Wechsberg'schen Methylenblaulösung benutzt. Die Reduktion wurde in Reagenzgläschen vorgenommen, die nach Angabe Burri's mit Wattebäuschchen verschlossen wurden, die mit Pyrogallol durchtränkt waren. Es lässt sich auf diese Weise aller Sauerstoff fernhalten, und eine Rückoxydation und damit ein Übersehen geringer Reduktasemengen wird tunlichst verhindert. Nach

diesem einfachen Verfahren konnte Reduktase festgestellt werden bei den rot und hell (gewöhnliche, helle Glühbirne) belichteten Keimlingen. Wie es scheint, reduzieren die hell belichteten Keimlinge stärker als die rot bestrahlten. Zwei Keimlinge aus der Tageslichtkultur reduzierten die gleiche Menge Farblösung über Nacht vollständig. Ein grosser Keimling der Tageslichtkultur mit drei Blättern und vielen Nebenwurzeln von 1,07 g Gewicht wurde zerkleinert und $^1/_2$ Stunde lang mit Kochsalzlösung ausgelaugt. Vom Filtrat wurden Verdünnungen bis zu 1 : 64 hergestellt und jede derselben mit 0,5 ccm Methylenblaulösung (Neisser-Wechsberg auf 100 verdünnt) vermischt und nach Burri's Methode verschlossen, so dass eine Rückoxydation ausgeschlossen war. Nach 12 Stunden hatte der unverdünnte und der halbverdünnte Saft den Farbstoff völlig reduziert. Dass die Reduktionswirkung nicht von etwaigem bei der Keimung gebildetem Zucker herrühren konnte, wurde durch eine Probe auf Zucker bewiesen, die nur, mit dem ausserordentlich empfindlichen Nylander'schen Reagens, minimale Spuren angab. Es muss daher wohl in den Keimlingen ein „reduzierendes Ferment" vorhanden sein. Ausserdem fiel es auf, dass die Reduktase ebenfalls einen Parallelismus mit der „Peroxydase" erkennen lässt. Es gibt dies zu der Vermutung Anlass, dass auch die Reduktase in das System Katalase—Peroxydase—Oxydase mit hineingezogen werden kann. Folgende vorläufig noch rein hypothetische Annahme würde die Reduktion erklären:

Wird zu dem „Ferment" mit Aldehydstruktur, der „Peroxydase", Wasserstoffsuperoxyd gegeben, so tritt Addition des Wasserstoffsuperoxyds ein,



Das gebildete sekundäre Peroxyd würde dann, wenn ein leicht oxydabler Körper, z. B. Benzidin, zugegen ist, die „Peroxydasereaktion" veranlassen, wenn die Bedingungen für den Verlauf dieser Reaktion günstige sind. Andernfalls würde die auf der Spaltung des Wasserstoffsuperoxyds basierende „Katalasereaktion" die Oberhand gewinnen. Ist dagegen kein Wasserstoffsuperoxyd vorhanden, so kommt es auch nicht zur Bildung des sekundären Peroxyds aus dem fermentativen, aldehydartigen Grundprinzip. Der Aldehyd bleibt als solcher erhalten und zeigt gewöhnliche, aldehydische Eigenschaften, zu denen

auch die Fähigkeit, Reduktionswirkungen auszuüben, gehört. Es wäre dies die sogenannte „Reduktasewirkung", wie sie gegenüber leicht reduzierbaren Körpern, z. B. dem Methylenblau, zutage tritt. Auch in Gegenwart von Wasserstoffsuperoxyd könnte immer ein geringerer oder grösserer Teil des unoxydierten Aldehyds frei vorhanden sein und seine reduzierende Wirkung der oxydierenden des Peroxyds (Wasserstoffsuperoxydadditionsprodukt) überlagern. Ein Beispiel hierfür bietet der erste Peroxydasebestimmungsversuch (siehe im Vorigen S. 102—105, sowie Abb. I, S. 224) an einem gestandenen Pflanzensaft.

Endlich hätte auch noch eine einfachere Vorstellung viel für sich, wonach das aldehydische Grundprinzip (Ferment) den zur Peroxydbildung notwendigen Sauerstoff jedem leicht reduzierbaren Stoff, also insbesondere Farbstoffen, wie dem Methylenblau, zu entziehen vermag. Hierdurch würde der letztere in die farblose Leukoverbindung übergeführt, während das aldehydische Ferment damit zugleich zum Peroxyd wird, wodurch es die Fähigkeit, „Peroxydasewirkungen" zu bedingen erlangt.

Auf diese Weise ist es möglich, die so komplizierten Wirkungen der Oxydations- und Reduktionsfermente auf **ein** wirksames Prinzip zurückzuführen, das je nach den Bedingungen in der einen oder anderen Weise reagiert.

Zum Schluss sei noch die Frage aufgeworfen, ob die in der vorliegenden Arbeit vertretene Auffassung der „Reduktase" als eines Aldehyds, dessen Wirkung auf eine gewöhnliche chemische Reduktion zugesetzter Farbstofflösungen oder auch irgendwelcher anderer Körper hinausläuft, nicht mit dem Fermentbegriff von vornherein unverträglich ist. Ich möchte vorausschicken, dass mein Versuchsmaterial über diese Frage, die im wesentlichen formeller Art ist, ebenso wenig sichere Auskunft zu geben vermag wie die verschiedenen anderen Arbeiten, die vom Wesen der Reduktase handeln und in denen, trotzdem mit aller Wahrscheinlichkeit ein gewöhnlicher reduzierender Körper für die „Reduktasewirkungen" verantwortlich gemacht wird, doch ein Brechen mit der konventionellen Bezeichnung nicht für notwendig erachtet worden ist. Immerhin scheint es mir nicht unmöglich zu sein, hier eine Entscheidung zu treffen. Ist doch von einem Ferment als echtem Katalysator die Regenerationsfähigkeit und damit also in dem vorliegenden Fall die Fähigkeit, fast unbegrenzte

Farbstoffmengen durch eine Spur Reduktase zu reduzieren, zu erwarten. Wie schon gesagt, kann ich aus meinen Versuchen durchaus keine bindenden Schlüsse nach dieser Richtung hin ziehen, da dieselben nicht zur Aufklärung dieser Frage in Angriff genommen wurden. Immerhin habe ich aus denselben nicht den Eindruck gewonnen, dass es sich um ein im Sinne der echten Fermentwirkung theoretisch unbegrenzt regenerierbares Agens handelt, da ich in keinem Fall eine vollständige Reduktion der Farblösung durch Pflanzensäfte bewerkstelligen konnte.

Ein weiteres Kriterium für die Fermentnatur könnte vielleicht in deren Thermolabilität erblickt werden, obgleich von der Blutperoxydase bekannt ist, dass sie kochbeständig ist und obgleich die den Fermenten nahestehenden Immunstoffe häufig aus einer thermostabilen und einer thermolabilen Komponente bestehen. Hierzu käme als ein weiterer Einwand gegen das letztgenannte Kriterium die Überlegung, dass die Thermolabilität nur eine Folge der kolloidalen Natur der Fermente sein könnte. Nichtsdestoweniger hat man sich daran gewöhnt, die Fermente als thermolabile Agenzien zu betrachten, und ich habe daher den nachfolgenden Versuch angestellt, um mich über den Anteil thermolabiler und thermostabiler Stoffe im Pflanzensaft bei dessen Reduktionswirkung gegenüber Methylenblau zu orientiren:

Pelargoniumblätter wurden zerkleinert, 40 g der Blattmasse mit 80 ccm physiologischer Kochsalzlösung $^1/_2$ Stunde lang ausgelaugt und der Saft durch Leinwand gepresst. Ein Teil des Extraktes wurde zweimal eben aufgekocht, um eine eventuell vorhandene thermolabile Substanz zu zerstören. Je eine Portion des gekochten und des ungekochten Auszuges wurde filtriert und von diesen wie von den unfiltrierten Anteilen je 5 ccm mit 5 ccm einer 0,1 %igen Methylenblaulösung versetzt und der Sauerstoff nach Burri's Pyrogallolmethode abgesperrt. Ausser diesen vier Proben wurde eine Kontrolle der Methylenblaulösung mit 5 ccm Wasser zum Vergleich der Färbungen angesetzt. Nach 12 Stunden war in allen vier Proben eine Reduktionswirkung nachweisbar, doch hat sich ein grosser Teil des Farbstoffs abgesetzt, und es war schon ohne weiteres zu sehen, dass in den gekochten Proben die Höhe des Niederschlags bedeutender war als in den ungekochten Proben. Da zugleich die über dem Niederschlag befindliche Flüssigkeit in den gekochten Portionen um ein geringes dunkler gefärbt erschien als in den ungekochten, so war wohl kaum anzunehmen, dass

die erhitzten Säfte eine stärker reduzierende Wirkung ausgeübt hatten als die nichterhitzten. Neben einem thermostabilen Stoff, dessen Reduktionswirkung auch durch andere Reduktionsreaktionen (Trommer-Probe, Nylander'sche Reaktion) nachgewiesen werden konnte, war also in den Pflanzensäften auch ein thermolabiler Stoff vorhanden, für den demnach der Name „Reduktase" im Sinne einer Fermentwirkung beibehalten werden könnte, wenn man auf das Kriterium der Thermolabilität Gewicht legen will. Über die Natur der thermostabilen reduzierenden Substanz habe ich keine irgendwie eingehenden Versuche angestellt. Es könnte sich um Zucker handeln; doch ist die Trommer'sche Reaktion wie diejenige von Nylander zu vieldeutig, um dies mit irgendwelcher Sicherheit anzunehmen. Vielmehr muss es frappieren, dass die für Zucker beweiskräftigere Rubner'sche Probe in dem von mir in Untersuchung genommenen Pflanzensaft versagte. Sicher geht aus meinen Versuchen demnach nur das Vorhandensein eines thermostabilen und eines thermolabilen reduzierenden Prinzips hervor.

Um in durchaus objektiver Weise die stärkere Wirkung des ungekochten Saftes nachzuprüfen, wurden die Niederschläge auf gewogene quantitative Filter gebracht und während einer Stunde bei ca. 105° C. im Trockenschrank getrocknet. Am folgenden Morgen ergab die Wägung folgendes Resultat:

Filter I (ungekochter, unfiltrierter Auszug). Filter allein: 0,5085 g; Filter mit Niederschlag: 0,5282 g. Niederschlagsmenge: 0,0197 g.

Filter II (gekochter, unfiltrierter Auszug) Filter allein: 0,4951 g; Filter mit Niederschlag: 0,5240 g. Niederschlagsmenge: 0,0289 g.

Filter III (ungekochter, filtrierter Saft). Filter allein: 0,4719 g; Filter mit Niederschlag: 0,4801 g. Niederschlagsmenge: 0,0082 g.

Filter IV (gekochter, filtrierter Auszug). Filter allein: 0,4851 g; Filter mit Niederschlag: 0,4971 g. Niederschlagsmenge: 0,0120 g.

Vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Beginn des Sommersemester 1912 bis Weihnachten 1913/14 im Institut für physikalisch-chemische Biologie der Universität Bern ausgeführt. Teilweise wurden auch die akademischen Ferien zu praktischen Arbeiten be-

nutzt. — Wenn es mir gelungen sein sollte, in vorliegender Arbeit nur Geringes zur Erklärung der verwickelten, doch gerade deshalb hochinteressanten Verhältnisse der Oxydationsfermente: „Oxydase", „Peroxydase", „Katalase" und „Reduktase" beizutragen, so habe ich den Erfolg in erster Linie der Leiterin des Instituts, Fräulein Dr. G. Woker zu verdanken. Für Überlassung des Themas, für das rege Interesse, das sie meiner Arbeit entgegenbrachte, für die allezeit hilfsbereite Unterstüzung mit Rat und Tat, so besonders bei den vielen Detailuntersuchungen, wodurch das Gelingen der Arbeit wesentlich gefördert wurde, sei meiner Lehrerin auch an dieser Stelle nochmals herzlichst gedankt. —

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Prof. Dr. Ed. Fischer und Herrn Prof. Dr. Tschirch, die die Liebenswürdigkeit hatten, meine Arbeit zu begutachten. Zum Schluss sei auch dem Vorstand des Laboratoriums des eidgenössischen Gesundheitsamtes zu Bern, Herrn Prof. Dr. Schaffer, der ebenfalls die Arbeit durchzusehen die Freundlichkeit hatte, mein Dank ausgesprochen.

Erklärung der Figuren und Abbildungen.

Die hauptsächlichen in der Arbeit vorkommenden Reaktionen wurden durch grapische Darstellung zu veranschaulichen versucht. Die Kurven vermögen im allgemeinen ein noch klareres Bild des Reaktionsverlaufes zu geben, als dies durch blosse Tabellen möglich ist.

In Fig. 2 bis Fig. 20 (S. 126—170) sind eine Reihe der zu Kapitel 2 des „Experimentellen Teiles" gehörigen Untersuchungen zur graphischen Darstellung gekommen. Auf der Abszisse finden sich die Verdünnungsgrade, auf der Ordinate die Zeit in Sekunden aufgetragen. Die jeweilen bei den einzelnen Kurvenbildern hinzugesetzten Zahlen entsprechen denen im Kapitel 2. Die Namen sind die der untersuchten Pflanzen. Es wurde dargestellt die Reaktion auf dem Fliesspapier und die Reagensglasprobe. Sodann wurde noch der berechnete Mittelwert eingetragen. In vier Fällen ist auch die Oxydasereaktion eingezeichnet worden.

Fig. 21, S. 186, repräsentiert die graphische Darstellung des im dritten Abschnitt des vierten Kapitels des „Experimentellen Teiles" vorgenommenen Versuches über den Einfluss der Keimung auf den Peroxydasegehalt. Die graphische Darstellung zeigt deutlich, dass der im Wachstum vorgeschrittenere Keimling (ausgezogene Kurve) mehr „Peroxydase" enthält, als der zurückgebliebene (punktierte Kurve).

In Kapitel 5 finden sich graphisch dargestellt die Temperaturversuche bei 70° C. (Fig. 22, S. 192); 80° C. (Fig. 23, S. 194); 78° C. (Fig 24, S. 196) und 79° C. Fig. 25, S. 198). Die Kurvenbilder sprechen für sich; sie zeigen deutlich, wie

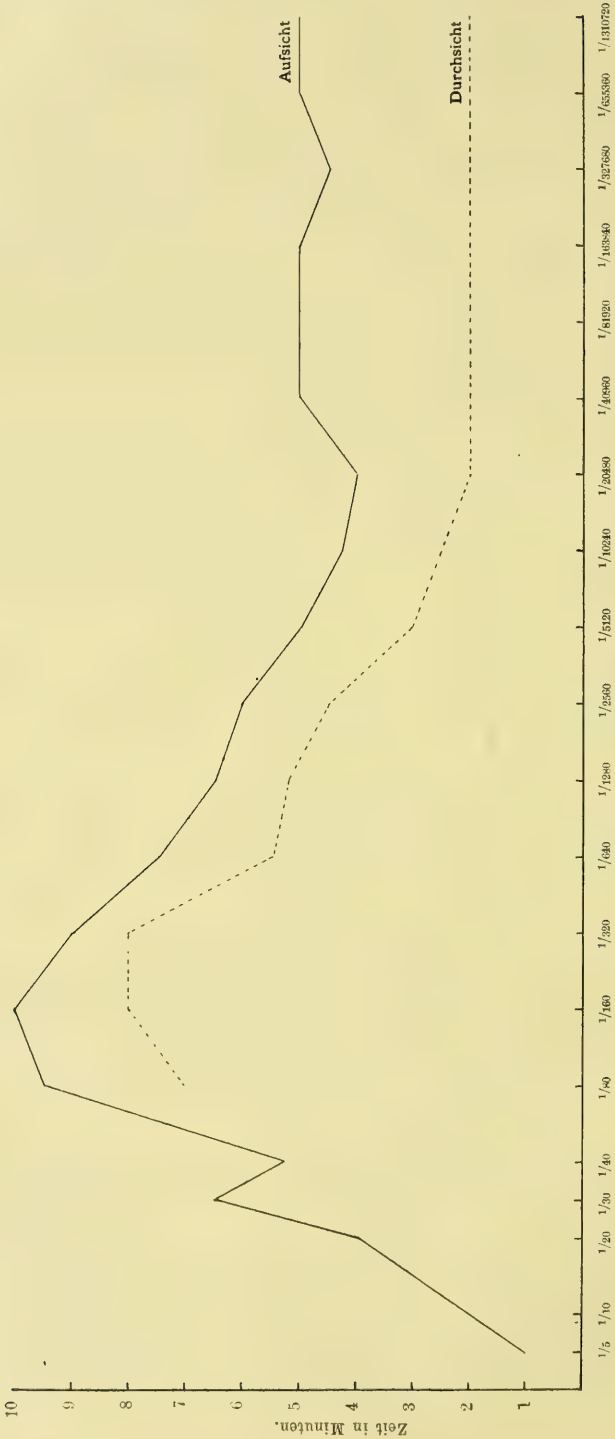


Abb. I. Peroxydaseversuch bei roten Levkojen. (Älterer Auszug.)

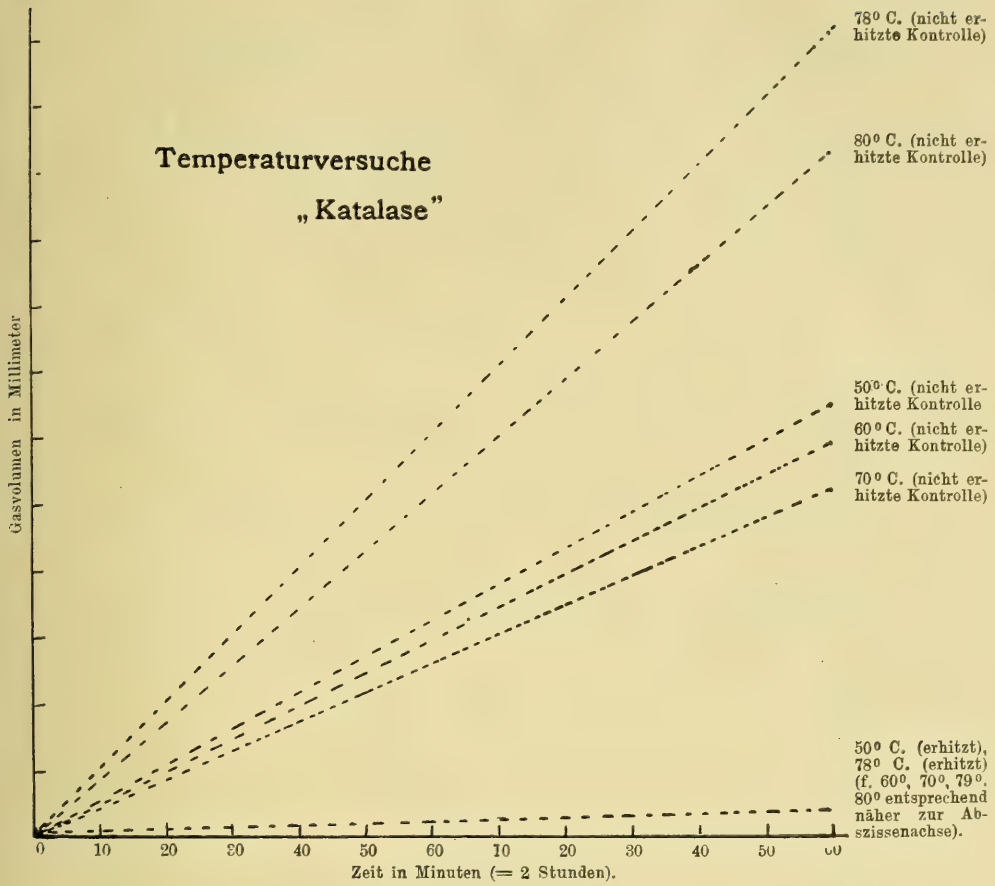


Abb. II.

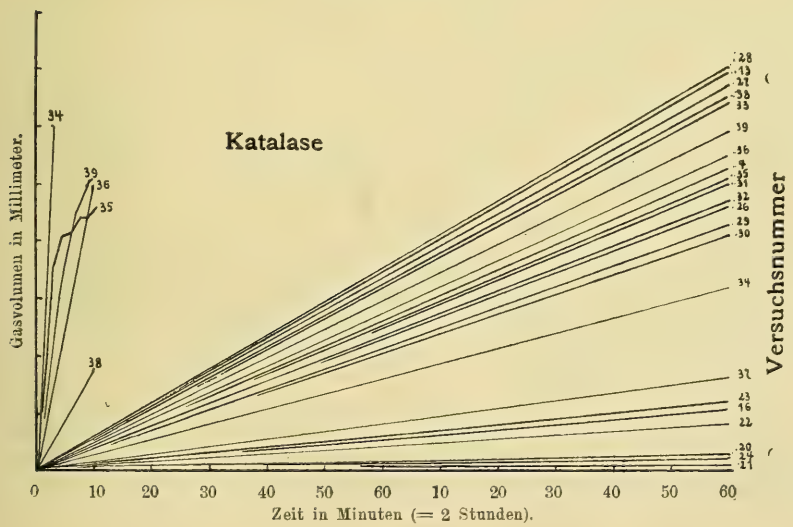


Abb. III.

die Kurven der nichterhitzten Säfte sich in ihrer Richtung gleich verhalten, wie dagegen die der erhitzten sich ändern und sich bei höherer Temperatur mehr der Ordinate nähern. (Besonders deutlich die beiden Bilder zu den Temperaturversuchen von 70 und 78° C.)

Was die am Schluss der Arbeit befindlichen Abbildungen betrifft, so gibt Abb. I die graphische Darstellung der Reaktionen an der roten Levkoje wieder, die im zweiten Absatz des ersten Kapitels des „Experimentellen Teiles" (S. 102—105) näher erörtert wurden. Auch der Verlauf und die Bedeutung der eigenartigen Kurve ist dort eingehend erwähnt worden.

Weiterhin gibt Abb. II eine Zusammenstellung der „Katalasereaktionen" der Temperaturversuche. Es ist deutlich zu sehen, dass die Sauerstoffvolumina der erhitzten Säfte so gering geworden sind, dass sie bei der graphischen Darstellung ganz nahe an die Abszisse zu liegen kommen und in den Raum zwischen Abszisse und der Linie für die Sauerstoffmengen bei 50° C. fallen würden; sie wurden daher nicht mehr eingezeichnet. Die Sauerstoffvolumina der nichterhitzten Säfte als Kontrolle sind dagegen bedeutend grösser[1]).

In Abb. III sind endlich alle „Katalaseversuche" zusammengestellt und es ist ersichtlich, dass je näher die Linie der Ordinate kommt, um so grösser der „Katalasegehalt" des betreffenden Saftes ist. Die einzelnen Zahlen an den Linien entsprechen denen der einzelnen Versuche im Kapitel 2 des Hauptteiles. Die der Einfachheit halber gradlinig dargestellte Reaktion entspricht aber durchaus nicht dem wirklichen Reaktionsverlauf, der vielmehr in einer logarithmischen Kurve vor sich geht.

Literaturnachweis.

1882.

Moritz Traube, Über Aktivierung des Sauerstoffs. I. Mitt. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Bd. 15 S. 659—675.

Moritz Traube, Über Aktivierung des Sauerstoffs. II. Mitt. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Bd. 15 S. 2421—2434.

Moritz Traube, Über Aktivierung des Sauerstoffs. III. Mitt. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Bd. 15 S. 2434—2443.

M. Nencki und N. Sieber, Untersuchungen über die physiologische Oxydation. Journ. f. prakt. Chem. Bd. 26 S. 1—41.

1883.

Hoppe-Seyler, Über die Aktivierung des Sauerstoffs durch freiwerdenden Wasserstoff und die Bildung von Wasserstoffhyperoxyd und salpetriger Säure. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Bd. 16 S. 1917—1924.

E. Baumann, Zur Kenntnis des aktiven Sauerstoffs. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Bd. 16 S. 2146—2152.

1) Da es sich um keimende Kartoffeln handelte, wodurch der Katalasegehalt mit der Zeit eine Veränderung erfuhr, ergaben die an den aufeinanderfolgenden Tagen angestellten Versuche differierende Katalasewerte.

A. Tschirch, Die Reindarstellung des Chlorophyllfarbstoffes. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Bd. 16. S. 2731—2736.

Hoppe-Seyler, Über Erregung des Sauerstoffs durch naszierenden Wasserstoff. Ber. d. deusch. chem. Gesell. Bd. 16 S. 117—122.

Moritz Traube, Über Aktivierung des Sauerstoffs. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Bd. 16 S. 123—133.

Moritz Traube, Berichtigung. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Bd. 16. S. 463.

Moritz Traube, Über das Verhalten des naszierenden Wasserstoffs gegen Sauerstoffgas. Ber. d. deutsch. chem. Gesell. Bd. 16 S. 1201—1208.

J. Reinke, Die Autoxydation in der lebenden Pflanzenzelle. Botan. Zeit. Bd. 41 S. 65—76 und 89—103.

1885.

A. Tschirch, Untersuchungen über das Chlorophyll. VI. Ber. d. deutsch. botan. Gesell. Bd. 3 S. 43—54.

1889.

A. Fick, Über die Wirkungsart der Gerinnungsfermente. Pflüger's Arch. Bd. 45 S. 293—296.

1895.

G. Tammann, Zur Wirkung ungeformter Fermente. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 18 S. 426—442.

1897.

W. Spitzer, Die Bedeutung gewisser Nukleoproteide für die oxydative Leistung der Zelle. Pflüger's Arch. Bd. 67 S. 615—656.

An. Medwedew, Über die Oxydationskraft der Gewebe. Pflüger's Arch. Bd. 65 S. 249—277.

1898.

J. Grüss, Über Oxydasen und die Guajakreaktion. Ber. d. deutsch. botan. Gesell. Bd. 16 S. 129—139.

M. Raciborski, Ein Inhaltskörper des Leptoms. Ber. d. deutsch. botan. Gesell. Bd. 16 S. 52—63.

M. Raciborski, Weitere Mitteilung über das Leptomin. Ber. d. deutsch. botan. Gesell. Bd. 16 S. 119—123.

J. Grüss, Die Rohrzuckerbildung aus Dextrose in der Zelle. Ber. d. deutsch. botan. Gesell. Bd. 16 S. 17—20.

1899.

Ed. Schaer, Die neuere Entwicklung der Schönbein'schen Untersuchungen über Oxydationsfermente. Zeitschr. f. Biol. Bd. 37 S. 320—333.

G. Bredig und Müller von Berneck, Über anorganische Fermente. I. Über Platinkatalyse und die chemische Dynamik des Wasserstoffsuperoxyds. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 31 (van't Hoff-Jubelband) S. 258—353.

1900.

An. Medwedew, Über die oxydativen Leistungen der tierischen Gewebe. II. Pflüger's Arch. Bd. 81 S. 540—573.

C. Engler, Über Aktivierung des Sauerstoffs. V. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 33 S. 1097—1109.

C. Engler, Über Aktivierung des Sauerstoffs. VI. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 33 S. 1109—1111.

Wilh. Ostwald, Über Oxydationen mittels freien Sauerstoffs. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 34 S. 248—252.

F. Haber, Über die Autoxydation. I. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 34 S. 513—521.

F. Haber und F. Bran, Über die Autoxydation. II. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 35 S. 81—93.

F. Haber, Nachtrag zu der zweiten Mitteilung über die Autoxydation. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 35 S. 608—609.

1901.

R. W. Raudnitz, Beiträge zur Kenntnis der oxydativen Fermente und der Superoxydasen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 42 (C. v. Voit-Jubelband) S. 91—106.

O. Emmerling, Synthetische Wirkung der Hefemaltase. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 34 S. 600—605.

G. Bredig und K. Ikeda, Über anorganische Fermente. II. Die Lähmung der Platinkatalyse durch Gifte. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 37 S. 1—68.

G. Bredig und W. Reinders, Anorganische Fermente. III. Die Goldkatalyse des Wasserstoffsuperoxyds. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 37 S. 323—341.

R. W. Raudnitz, Die Lähmung der Platinkatalyse durch Gifte. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 37 S. 551—552.

1902.

Victor Henri, Über das Gesetz der Wirkung des Invertins. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 39 S. 194—216.

M. Emm. Pozzi-Escot, Katalytische Eigenschaften der Hydrogenasen; Identifizierung der „Katalase“ des Herrn Loew und des „Philothion“ des Herrn de Rey-Pailhade. Bull. soc. chim. Paris. (III.) t. 27 p. 280—288. Referiert in Chem. Zentralbl. S. 1067.

Oskar Loew, Eine Bemerkung über Katalase. Zeitschr. f. Biol. Bd. 43 S. 356—357.

R. Chodat und A. Bach, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. I. Über das Verhalten der lebenden Zelle gegen Hydroperoxyd. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 35 S. 1275—1279.

R. Chodat und A. Bach, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. II. Über Peroxydbildung in der lebenden Zelle. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 35 S. 2466—2470.

R. Chodat und A. Bach, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. III. Oxydationsfermente als peroxyderzeugende Körper. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 35 S. 3943—3946.

Oscar Loew, Spielt Wasserstoffsuperoxyd eine Rolle in der lebenden Zelle? Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 35 S. 2487—2488.

1903.

Oscar Loew, Zur Unterscheidung zweier Arten von Katalase. Zentralbl. f. Bakter. u. Parasitenk. II. Bd. 10 S. 177—179. Referiert im chem. Zentralbl. S. 887. (Proskauer.)

R. Kobert, Über einige Enzyme wirbelloser Tiere. Pflüger's Arch. Bd. 99 S. 116—186.

A. Bach und R. Chodat, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. VI. Über Katalase. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 36 S. 1756—1761.

G. Bredig und J. Weinmayr, Eine periodische Kontaktkatalyse. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 42 S. 601—611.

J. Stoklasa und F. Czerny, Isolierung des die anaerobe Atmung der Zelle der höher organisierten Pflanzen und Tiere bewirkenden Enzyms. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 36 S. 622—634.

R. Chodat und A. Bach, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. V. Zerlegung der sogenannten Oxydasen in Oxygenasen und Peroxydasen. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 36 S. 606—608.

A. Bach und R. Chodat, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. IV. Über Peroxydase. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 36 S. 600—605.

G. Senter, Das wasserstoffsuperoxydzersetzende Enzym des Blutes. I. Zeitschr. f. physik. Chem. B. 44 S. 257 ff.

1904.

Leo Liebermann, Beiträge zur Kenntnis der Fermentwirkungen. I. Über die Wasserstoffsuperoxyd-Katalyse durch kolloidale Platinlösungen. Pflüger's Arch. Bd. 104 S. 119—154.

Leo Liebermann und Wilh. von Genersich, Beiträge zur Kenntnis der Fermentwirkungen. II. Über einige Umstände, welche die katalytische Wirkung des kolloidalen Platins auf Wasserstoffsuperoxyd beeinflussen. Pflüger's Arch. Bd. 104 S. 155—175.

Leo Liebermann, Beiträge zur Kenntnis der Fermentwirkungen. III. Über die Wasserstoffsuperoxyd-Katalyse durch die Fermente des Malzauszuges. Pflüger's Arch. Bd. 104 S. 176—200.

Leo Liebermann, Beiträge zur Kenntnis der Fermentwirkungen. IV. Über die Wasserstoffsuperoxyd-Katalyse einiger Pflanzenextrakte. Pflüger's Arch. Bd. 104 S. 201—202.

Leo Liebermann, Beiträge zur Kenntnis der Fermentwirkungen. V. Versuche über Wasserstoffsuperoxyd-Katalyse mit einigen Extrakten tierischen Ursprungs. Pflüger's Arch. Bd. 104 S. 203—206.

Leo Liebermann, Beiträge zur Kenntnis der Fermentwirkungen. VI. Über die Guajakreaktion, nebst Bemerkungen über die Wirkung der tierischen Schutzstoffe und Immunkörper und einem Anhang über das Terpentinöl. Pflüger's Arch. Bd. 104 S. 207—226.

Leo Liebermann, Beiträge zur Kenntnis der Fermentwirkungen. VII. Über die Guajakreaktion des Blutes. Pflüger's Arch. Bd. 104 S. 227—232.

Leo Liebermann, Beiträge zur Kenntnis der Fermentwirkungen. VIII. Über die Guajakreaktion des kolloidalen Platins. Pflüger's Arch. Bd. 104 S. 233—234.

A. Bach, Über die Wirkungsweise der Peroxydase bei der Reaktion zwischen Hydroperoxyd und Jodwasserstoffsäure. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 37 S. 3785—3800.

W. Issajew, Über die Hefeoxydase. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42 S. 132—140.

W. Issajew, Über die Hefekatalase. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42 S. 102—116.

Adolf Jolles, Beiträge zur Kenntnis der Frauenmilch. Zeitschr. f. Biol. Bd. 45 S. 248—260.

Adolf Jolles, Über die quantitative Bestimmung der Katalasen im Blute. Fortschr. d. Med. 22. Jahrg. 1904. Separatabdruck.

R. Chodat und A. Bach, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. VII. Einiges über die chemische Natur der Oxydasen. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 37 S. 36—43.

A. Bach, Über die Wirkungsweise der Peroxyde bei der Reaktion zwischen Hydroperoxyd und Jodwasserstoffsäure. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 37 S. 3785—3800.

A. Bach und R. Chodat, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. IX. Geschwindigkeit der Peroxydase-Reaktion. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 37 S. 2434—2440.

Leo Liebermann, Beiträge zur Kenntnis der Fermentwirkungen. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 37 S. 1519—1524.

A. Bach und R. Chodat, Untersuchungen über die Rolle der Peroxyde in der Chemie der lebenden Zelle. VIII. Über die Wirkungsweise der Peroxydase. Ber. d. deutch. chem. Gesellsch. Bd. 37 S. 1342—1348.

1905.

Leo und Paul Lieberman, Ist zur Guajakreaktion die Gegenwart einer Katalase notwendig? Pflüger's Arch. Bd. 108 S. 489—498.

A. Bach, Zur Kenntnis der Katalase. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 38 S. 1878—1885.

W. Issajew, Über die Hefekatalase. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 44 S. 546—559.

L. Marchlewski, Notizen zur Chlorophyllchemie. Zeitschr f. physiol. Chem. Bd. 44 S. 422—426.

Hans Euler, Chemische Dynamik der zellfreien Gärung. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 44 S. 53—73.

Fr. Czapek, Biochemie der Pflanzen. I u. II. Gustav Fischer's Verlag. Jena.

G. Senter, Das wasserstoffsuperoxydzersetzende Enzym des Blutes. Zeitschr. f. physik. Chem. Bd. 51 S. 673 u. ff.

1906.

Ernst J. Lesser, Zur Kenntnis der Katalase. Zeitschr. f. Biol. Bd. 48 S. 1—18.

A. S. Loevenhart, Über die Beschleunigung gewisser Oxydationsreaktionen durch Blausäure. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 39 S. 130—133.

R. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. 2. Aufl. Leipzig.

A. Bach, Peroxydasen als spezifisch wirkende Enzyme. Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. Bd. 39 S. 2126—2129.

A. Bach, Einfluss der Peroxydase auf die alkoholische Gärung. Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. Bd. 39 S. 1664—1668.

A. Bach, Über das Schicksal der Hefekatalase bei der zellfreien, alkoholischen Gärung. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 39 S. 1669—1670.

A. Bach, Einfluss der Peroxydase auf die Tätigkeit der Katalase. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 39 S. 1670—1672.

F. Batelli und L. Stern, Mässigender Einfluss der Katalase auf die durch Organextrakte hervorgerufenen Oxydationen. Referiert in Chem. Zentralbl. Bd. 1 S. 254.

1907.

A. Bach, Über das Verhalten der Peroxydase gegen Hydroxylamin, Hydrazin und Blausäure. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 40 S. 3185—3191.

A. Bach, Über das Verhalten der Peroxydase gegen Jod. Ber. d. deutschen chem. Gesellsch. Bd. 40 S. 230—235.

H. Schade, Die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Walter G. Mühlau's Verlag, Kiel.

Ernst J. Lesser, Zur Kenntnis der Katalase. II. Zeitschr. f. Biol. Bd. 49 S. 575—583.

Ernst J. Lesser, Über die Guajakreaktion des Blutes. Zeitschr. f. Biol. Bd. 49 S. 571—574.

1908.

Hermann Wüstenfeld, Bildung von Zitronensäure durch Citromyces. Inaug.-Dissert. Berlin.

R. O. Herzog und A. Meier, Über Oxydation durch Schimmelpilze. Vorläuf. Mitteil. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 57 S. 35—42.

Hans Euler und J. Bolin, Zur Kenntnis biologisch wichtiger Oxydationen. I. Mitteil. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 57 S. 80—98.

G. Lockemann, J. Thies und H. Wichern, Beiträge zur Kenntnis der Katalase des Blutes. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 58 S. 390—431.

W. W. Bialosuknia, Über Pflanzenfermente. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 58 S. 493—495.

L. Jost, Vorlesungen über Pflanzenphysiologie. II. Aufl. G. Fischer's Verlag, Jena.

A. Bach, Zur Kenntnis der in Tyrosinase tätigen Peroxydase. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 41 S. 216—220.

A. Bach, Über die Wirkungsweise der Tyrosinase. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 41 S. 221—225.

A. Bach, Über das Verhalten der Peroxydase gegen Licht. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 41 S. 225.

A. Bach, Über den Stickstoffgehalt der Oxydationsfermente. Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 41 S. 226—227.

1909.

R. O. Herzog und A. Meyer. Über Oxydation durch Schimmelpilze. II. Mitt. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 59 S. 57—62.

R. O. Herzog und A. Polotzky, Über Zitronensäuregärung. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 59 S. 125—128.

C. Engler und R. O. Herzog, Zur chemischen Erkenntnis biologischer Oxydationsreaktionen. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 59 S. 327—375.

Marcel Sandoz, Über Vorbruchbutter und ihre Unterscheidung von der Rahmbutter. Inaug.-Diss. Bern (Prof. Dr. Schaffer).

C. Oppenheimer, Die Fermente und ihre Wirkungen. 3. Aufl. Leipzig, F. C. W. Vogel's Verlag. 4. Aufl. 1913.

Oskar Loew, Bemerkung über die Kondensation von Formaldehyd. Pflüger's Arch. Bd. 128 S. 282.

Oskar Loew, Zur Theorie der Katalasefunktion. Pflüger's Arch. Bd. 128 S. 560—564.

Th. Bokorny, Weitere Mitteilung über CO_2-Assimilation und Ernährung mit Formaldehyd. Pflüger's Arch. Bd. 128 S. 565—586.

1911.

Wladimir Freedericksz, Sur le Rôle physiologique de la Catalase. Université de Genève. Dissert.

1912.

Emil Abderhalden, Synthese der Zellbausteine in Pflanze und Tier. Berlin Julius Springer's Verlag.

J. Grüss, Biologie und Kapillaranalyse der Enzyme. Berlin, Gebr. Borntträger's Verlag.

1913.

Jul. Wohlgemuth, Grundriss der Fermentmethoden. Berlin, Jul. Springer's Verlag.

J. Traube, Über Katalyse. Bonn. Separatabdruck aus Pflüger's Arch. Bd. 153.

O. Tunmann, Pflanzenmikrochemie. Berlin, Borntträger's Verlag.

A. Tschirch, Die Enzyme in ihrer Bedeutung für die Pharmakognosie. 85. Versammlung deutscher Naturforscher u. Ärzte zu Wien. Separatabzug.

1914.

Lina Stern, Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge im Tierorganismus. Jena, Gust. Fischer's Verlag.

(Aus dem Laboratorium des Finsen-Institutes zu Kopenhagen.)

Über das Minutenvolum des Herzens bei Ruhe und bei Muskelarbeit.

Von

J. Lindhard.

(Mit 4 Textfiguren.)

Die Respiration und die Zirkulation gehören unlösbar zusammen; es ist unmöglich, das eine von diesen Gebieten von Grund aus zu betrachten, ohne sich gleichzeitig in das andere zu vertiefen. Es ist namentlich nicht möglich, zu einem Verständnis der Respirationserscheinungen zu gelangen, ausser in Verbindung mit einer mehr oder minder ausgestalteten Kreislauftheorie.

Die beiden Hauptrichtungen, die seit dem letzten Menschenalter die Respirationsphysiologie kennzeichnen, haben denn auch je ihre voneinander abweichende Auffassung der Kreislaufverhältnisse.

Die eine dieser Richtungen, die physikalische Richtung, welche annimmt, dass der Gaswechsel zwischen Lungenluft und Blut ausschliesslich nach physikalischen Gesetzen von statten geht, die Diffusionstheorie, verlangt, dass der Kreislauf in allen Fällen, wo an die Sauerstoffaufnahme grössere Ansprüche gestellt werden, in einem solchen Grade gesteigert wird, dass der Sauerstoff, der unter den gegebenen Bedingungen ins Blut diffundiert, in einer zur Deckung des Bedarfes genügenden Menge in die arbeitenden Organe gelangen kann.

Die andere Richtung, die neovitalistische, nimmt an, dass der Gaswechsel trotz der bekannten physikalischen Gesetze mittels der „Wirksamkeit" des Lungenepithels von statten geht oder von statten gehen kann, demnächst dass eine grössere oder kleinere Menge des derart aufgenommenen Sauerstoffes zum Verbrennen der intermediären Stoffwechselprodukte in den Lungen selbst angewendet wird [1]); der Kreis-

1) Bohr et Henriques, Arch. d. Physiol. 1897 p. 590.

lauf braucht deshalb nicht oder jedenfalls nicht nennenswert gesteigert zu sein. So sagt Bohr in seiner letzten grösseren Arbeit auf diesem Gebiete [1]): „Eine gleichzeitige Verdoppelung der Pulsfrequenz und des Schlagvolumens kommt mir aber allem vorliegenden zufolge als sehr wenig wahrscheinlich vor.“ Douglas, Haldane, Henderson und Schneider gehen noch weiter, indem sie geradezu in Abrede zu stellen scheinen, dass eine Steigerung der Zirkulation für die Sauerstoffversorgung des Organismus von Bedeutung sein wird [2]); sie wird es namentlich nicht unter der Voraussetzung sein, dass die Sauerstoffversorgung durch Diffusion stattfindet. Es heisst S. 204: „Increase in the circulation rate, if it existed, would not help, for such increase would raise the oxygen pressure in the venous blood and so diminish the available diffusion pressure.“ — Die Grundlage der neovitalistischen Auffassung, so wie diese in der Bohr'schen Sekretionshypothese [3]) ausgestaltet worden ist, ist indessen allmählich weggefallen; teils sind verschiedene der Versuche, auf die Bohr seine Hypothese stützte, bei verbesserter Methodik von Krogh [4]) nachgeprüft worden und haben andere Resultate ergeben, teils haben sich andere Versuche in anderer Weise erklären lassen, als Bohr es sich gedacht hatte, teils hat man nach neueren Untersuchungen sowohl von Evans und Starling [5]) als von Henriques [6]) selbst die Verbrennung in der Lunge aufgeben müssen. Henriques hat nicht nur gezeigt, dass zur Annahme einer Verbrennung in den Lungen kein Grund vorliegt, sondern er hat zugleich nachgewiesen, wie der Fehlschluss auf Grund der ersten Versuche hat stattfinden können. Schliesslich ist die Unhaltbarkeit von Douglas' und Haldane's Standpunkt in mehreren Punkten nachgewiesen worden. Diese Untersucher rechnen mit irrtümlichen Bestimmungen der Alveolarluft bei Arbeit, indem die von ihnen angewandte Methode nur bei Ruhe brauchbar ist [7]); gleichfalls ist ihre Bestimmung der alveolaren

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 22 S. 229. 1909.

2) Philosophical Transactions vol. 203 p. 185. 1913.

3) Nagel's Handb. Bd. 1 S. 1.

4) On the Mechanism of the Gas Exchange in the Lungs. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 23. 1910.

5) The Journ. of Physiol. vol. 46 p. 413. 1913.

6) Biochem. Zeitschr. Bd. 56 S. 230. 1913.

7) Krogh and Lindhard, The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 431. 1914.

Ventilation irrtümlich, weil sie mit einem viel zu grossen „schädlichen Raum“ rechnen [1]). Übrig bleiben im Grunde nur einige Bestimmungen der Sauerstoffspannung des Blutes, die nach einer von Haldane und seinen Mitarbeitern ausgearbeiteten CO-Methode ausgeführt sind. Diese Methode scheint im höchsten Grade subjektiv zu sein; es wollte jedenfalls Hartridge [2]) nicht gelingen, mittels einer verbesserten Modifikation der Methode zu ähnlichen Resultaten zu gelangen. Davon abgesehen sind indessen Douglas' und Haldane's Resultate, als isolierte Erscheinung betrachtet, in dem Grade unwahrscheinlich, nicht nur von einem physiologischen, sondern auch von einem teleologischen Standpunkt aus, den Haldane eben hervorzuheben liebt, dass eine endgültige Widerlegung derselben ausschliesslich als eine Frage der Zeit betrachtet werden kann.

Wenn aber auch die Sekretionshypothese zum Fall kommen muss, weil der Grund, auf dem sie beruhen sollte, weicht, ist es daher natürlicherweise nicht gegeben, dass die Diffusionstheorie haltbar sei. Dass der Gaswechsel zwischen Lungenluft und Blut ausschliesslich durch Diffusion stattfindet, lässt sich schliesslich nicht beweisen; wenn aber von den vorliegenden Untersuchungen über die Diffusion und den Kreislauf aus dargetan werden kann, dass die Sauerstoffversorgung des Organismus durch Diffusion allein stattfinden kann, auch unter den schwierigsten Verhältnissen, die man zu untersuchen Gelegenheit gehabt hat, dann wird nicht nur die Diffusionstheorie berechtigt sein, sondern jede beliebige, vitalistische Theorie wird unberechtigt sein, da überflüssige Hypothesen in der Wissenschaft ja nichts zu schaffen haben.

Die Diffusionstheorie muss sich also teils auf Diffusionsbestimmungen, teils auf Kreislaufbestimmungen stützen.

Diffusionsbestimmungen an Menschen wurden zuerst von A. und M. Krogh [3]) ausgeführt, die jedoch nur ein einzelnes Individuum bei Ruhe untersuchten. Fast gleichzeitig wurde von Bohr [4]) eine Reihe von Untersuchungen angestellt, die wie die vorgenannten

---

1) Lindhard, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 26 S. 273—274. 1912. — Krogh and Lindhard, The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 30. 1913. — Lindhard, Ibid. (Proceedings, June 6. 1914).

2) The Journ. of Physiol. vol. 45 p. 170. 1912.

3) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 22 S. 263. 1910.

4) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 23 S. 374. 1909.

Untersuchungen recht niedrige Werte der Diffusionskonstante ergaben.

Erst seit der allerneuesten Zeit besitzen wir von M. Krogh[1]) eine ausführliche Monographie über die Frage, die auf Versuchen beruht, welche, soweit man beurteilen kann, nach einer unangreifbaren Methode ausgeführt worden sind, und zwar an einer grösseren Anzahl von Individuen verschiedenen Alters und Geschlechts und, was in dieser Verbindung vom grössten Interesse ist, nicht nur bei Ruhe, sondern auch bei Arbeit. M. Krogh hat in dieser Arbeit dargetan, dass die Diffusionskonstante grösser ist als bisher angenommen, und ferner dass sie bei demselben Individuum bei Arbeit bedeutend grösser ist als bei Ruhe, was für die Diffusionstheorie ein sehr bedeutungsvolles Verhältnis ist.

In betreff der Kreislaufbestimmungen hat man es nicht so weit gebracht. In der folgenden Literaturübersicht beschränke ich mich auf Versuche an Menschen, und von diesen werde ich namentlich Versuche bei Arbeit erwähnen. Jedoch mögen einige von Zuntz und Hagemann an arbeitenden Pferden angestellte Versuche hier kurz besprochen werden, weil sie im allgemeinen als grundlegend für unser Wissen auf diesem Gebiete betrachtet werden.

Zuntz und Hagemann[2]) entnahmen gleichzeitig Proben von Blut aus dem rechten Herzen und der Arteria carotis und bestimmten das darin enthaltene Gas durch Auspumpen und Analyse. Zugleich bestimmten sie den respiratorischen Stoffwechsel. Aus diesen Daten lässt sich das Minutenvolum des Herzens berechnen. Die Verfasser legen den Berechnungen sowohl die Sauerstoffzahlen als die Kohlensäurezahlen zugrunde, und die Resultate divergieren gewöhnlich sehr stark; in den schlimmsten Fällen ergibt sich das Minutenvolum mittels der Sauerstoffzahlen als 59,51, mittels der Kohlensäure dagegen als 27,81. Der Fehler liegt offenbar zunächst an den Blutgasanalysen; er gibt sich unter anderem dadurch zu erkennen, dass die Verfasser in ein paar Fällen beim Tiere höhere arterielle Sauerstoffspannung fanden, als wenn sie dasselbe Blut mit atmosphärischer Luft schüttelten; ferner schwanken die aus den Blutgasanalysen gefundenen Quotienten sehr stark, in einer Versuchsreihe von 0,3 bis 1,7, während die Quotienten in den entsprechenden Re-

1) Luftdiffusionen gennem Menneskets Lunger. Kjøbenhavn 1914.
2) Landwirtschaftl. Jahrb. Bd. 27, Ergänzungsband 3.

spirationsversuchen von 0,82 bis 0,99 schwanken. Die Analysenresultate sind mittels des Stickstoffprozentsatzes korrigiert, der oft sehr viel grösser ist, als er sein sollte, wenn man den Absorptionskoeffizienten von Stickstoff als denselben in Blut wie in Wasser betrachtet. Die Verfasser nehmen an, dass dieser Überschuss an Stickstoff von einem Eindringen von fremder Luft während des Auspumpens herrührt. — Die Verfasser finden bei Ruhe ein Minutenvolum von 29,1, bei mässiger Arbeit, deren Grösse nicht näher angegeben wird, dagegen 53,1. Sie finden ferner die Ausnutzung des Sauerstoffes des Blutes bei Arbeit gesteigert. Die Pulsfrequenz haben sie auf 40 in der Minute bei Ruhe und 55 bei Arbeit veranschlagt.

Man darf behaupten, dass die Verfasser durch diese Versuche dargetan haben, dass das Minutenvolum bei Arbeit zunimmt; um wie viel es grösser ist als bei Ruhe, besagen die Versuche nicht: diese Frage ist insofern auch von weniger Interesse, als die Grösse der Arbeit unbekannt ist. Die Verfasser haben es ferner wahrscheinlich gemacht, dass der Sauerstoff des Blutes besser bei Arbeit als bei Ruhe ausgenutzt wird.

Loewy und v. Schrötter[1]) arbeiten nach denselben Prinzipien wie Zuntz und Hagemann; sie untersuchen an Patienten, an denen sie unter Kokainanästhesie Lungenkatheter einführen, die prozentische Menge der Gase in Lungenabschnitten, die von der Respiration ausgeschlossen sind, welche Menge sie dem Gehalt des Venenblutes an denselben Gasen gleichsetzen; gleichzeitig stellen sie Respirationsversuche an und berechnen daraus die Zusammensetzung der Alveolarluft in dem respirierenden Teil der Lunge. Die Luftspannungen hier ergeben dann die Zusammensetzung der Luft im Arterienblut. Aus der Sauerstoffaufnahme während des Respirationsversuches und dem Unterschied zwischen der Sauerstoffmenge des arteriellen und des venösen Blutes berechnen die Verfasser das Minutenvolum.

Die Methode ist offenbar ausserordentlich unsicher: in vielen Punkten bewegen sich die Verfasser in reinen Mutmassungen; so müssen sie die Blutmenge, die durch den abgesperrten Lungenabschnitt passiert, von dem sie tatsächlich nichts wissen, abschätzen und gleichfalls den „schädlichen Raum", mittels dessen sie die Zusammensetzung der Alveolarluft berechnen; letzteres geschieht in der Weise, dass sie

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. Bd. 1. 1905.

es zuerst mit einem Wert versuchen, und wenn dieser unangemessene Resultate ergibt, dann mit einem anderen usw. Die Ausgleichung der Spannung der Gase zwischen dem abgesperrten Lungenlappen und dem Blut beansprucht ungleich lange Zeit und verläuft wegen der ungleichen Diffusionsgeschwindigkeit der verschiedenen Gase ungleichmässig. Schliesslich ist der Eingriff selbst recht bedeutend, und zwar auch bei Patienten, an denen er öfters ausgeübt worden ist; schon die Kokainisierung verursacht bedeutende Änderungen sowohl des Kreislaufes als der Respiration; so steigert sich in einem Falle die Pulsfrequenz von 94 auf 102 (die Pulszahl 94 ist übrigens so hoch, dass sie sich kaum mit normalen Kreislaufverhältnissen vereinigen lässt) und der Blutdruck von 105 auf 120 mm; zugleich steigert sich die Respirationsfrequenz, und die Ventilation nimmt zu.

Die Verfasser haben in einem einzelnen Falle eine Versuchsperson eine kleinere Arbeit ausführen lassen, die im Heben und Senken eines Gewichtes mit dem einen Arm bestand. Die Grösse der Arbeit wurde auf 201 mkg in der Minute geschätzt, was sicherlich zu viel ist. Die Verfasser finden in diesem Falle eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches von 85 ccm (von 156—166 auf 246), jedoch nur wenn sie als Ruhewerte die niedrigsten Zahlen wählen, welche sie bei der betreffenden Versuchsperson angetroffen haben. In anderen Versuchen mit demselben Mann fanden sie Ruhewerte, die weit höher liegen als die entsprechenden aus dem Arbeitsversuch. Die Verfasser nehmen mit Zuntz und Hagemann eine gesteigerte Ausnutzung des Sauerstoffes bei Arbeit an[1]); diese kann indessen in ihrem Arbeitsversuch nicht nachgewiesen werden, was der Ansicht der Verfasser nach darauf beruhen muss, dass der Kreislauf in demselben Verhältnis wie die Sauerstoffaufnahme gesteigert worden ist. Die Kreislaufsteigerung können sie jedoch auch nicht nachweisen, indem das berechnete Minutenvolum keineswegs grösser ist bei Arbeit als bei Ruhe. Die Verfasser nehmen jedoch an, dass die Kreislaufsteigerung dennoch vorhanden war, und dass sie sich in einer gesteigerten Pulsfrequenz und an einem höheren Blutdruck zu erkennen gegeben hat. Zugleich sollte sich der Einfluss der Arbeit durch eine grössere Zirkulationsgeschwindigkeit an den Tag legen; letztere berechnen die Verfasser aus der Gesamtblutmenge, die gleich $^1/_{13}$

1) l. c.

des Körpergewichtes gesetzt wird, und dem Minutenvolum. Die Zirkulationsgeschwindigkeit ist im Arbeitsversuch zu 36 Sekunden gegen 52—53 in den Ruheversuchen berechnet, in einem andern Ruheversuche beträgt sie jedoch nur 20 Sekunden. Auch in dieser Beziehung scheint also die Arbeit keinen nachweisbaren Einfluss ausgeübt zu haben. — Die Verfasser hätten sicherlich besser getan, den „Arbeitsversuch" unerwähnt zu lassen.

Auch Plesch[1]) benutzte in der Hauptsache dieselbe Methode wie Zuntz und Hagemann. Plesch berechnet das Minutenvolum aus der Formel $100 \cdot \frac{O}{S}$, wo O die an einem Respirationsversuch bestimmte Sauerstoffaufnahme pro Minute und S die Sauerstoffmenge bezeichnet, die während des Kreislaufes von 100 ccm Blut abgegeben wird. Letztere Grösse findet Plesch als Differenz zwischen dem Sauerstoffprozentsatze in arteriellem und venösem Blut. Den arteriellen Sauerstoffprozentsatz gewinnt Verfasser in folgender Weise: Die Sauerstoffkapazität des Blutes wird kolorimetrisch bestimmt, danach wird die alveolare Sauerstoffspannung mittels der Bohr'schen Formel berechnet, indem der „schädliche Raum" bei allen Versuchspersonen zu 140 ccm angesetzt wird. Die gefundene Zahl wird benutzt, um die prozentweise Sättigung des Arterienblutes zu bestimmen und mit der Sauerstoffkapazität verglichen wiederum den Volumprozentsatz. Es unterliegt kaum einem Zweifel, dass man in verschiedenen Fällen hinreichend genauen Bescheid über die Zusammensetzung der Alveolarluft bekommen wird, wenn man sie in der von Plesch angewendeten Weise berechnet, z. B. wenn es sich um Schwankungen der Zusammensetzung bei demselben Individuum handelt, aber in einem Falle, wie in dem vorliegenden, ist die Methode unzureichend. Krogh und Lindhard[2]) haben gezeigt, dass der „schädliche Raum" individuell sehr bedeutend schwanken kann, und ich habe in einer späteren Arbeit gezeigt, dass diese Schwankungen noch grösser sind als zuerst angenommen, und zugleich dass der „schädliche Raum" bei demselben Individuum mit der Mundstellung schwanken kann[3]). Plesch kann bei seiner Berechnung sehr leicht Fehler der alveolaren O_2-Spannung von gegen

1) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie Bd. 6. 1909.
2) The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 30. 1913.
3) The Journ. of Physiol. (Proceedings, June 6. 1914).

10 mm bekommen. Dazu kommt, dass er nicht gleichzeitig die Luftspannungen in dem arteriellen und dem venösen Blut bestimmen kann. Die Luftspannungen des venösen Blutes bestimmt Plesch mittels einer von ihm selbst ausgearbeiteten Methode. Die Versuchsperson respiriert ein- bis zweimal in einen 10 Liter-Gummisack, der mit N_2 gefüllt ist, um den Sauerstoffprozentsatz der Lungenluft weit hinabzubringen; darauf wird ein Hahn derart gedreht, dass die Versuchsperson mit einem kleineren Sack (3—4 Liter) in Verbindung gesetzt wird, worin sich ca. $^1/_2$ Liter N_2 befindet; darin respiriert die Person 5—15 Sekunden, worauf der Hahn geschlossen und dem kleinen Sack eine Luftprobe entnommen wird. Diese Luftprobe soll der Ansicht des Verfassers nach zusammengesetzt sein wie das Gas des Venenblutes. Ich weiss nicht, wie Plesch es sichergestellt hat, dass dies der Fall ist; unmittelbar einleuchtend ist es nicht, im Gegenteil. Die erste Bedingung, dass man durch eine Analyse der Sackluft etwas über das Venenblut zu wissen bekommen soll, ist doch, dass Sackluft und Lungenluft genau vermischt sind, und es geht nicht aus den Versuchen hervor, dass Plesch sich dieses Verhältnisses auf zuverlässige Weise versichert hat. Hier haben wir offenbar die Achillesferse der Methode. Krogh und Lindhard[1]) haben dargetan, dass man, um mit Sicherheit ein indifferentes Gas mit Lungenluft zu vermischen, drei mindestens 1 Liter tiefe Respirationen ausführen muss; nun hat Plesch nur $^1/_2$ Liter N in seinem Sack, und er begnügt sich in gewissen Fällen mit einer Vorperiode von 5 Sekunden, worauf er dem Sack die Luftprobe entnimmt. Es gehört gewiss mehr als ein gewöhnliches Glück dazu, dass ein solcher Versuch annehmbare Resultate ergeben soll, und dieses Glück hat Plesch nicht immer gehabt.

Plesch hat keine Versuche bei Arbeit angestellt, ist aber nichtsdestoweniger auch auf diesem Gebiete zu einem Resultate gelangt. Er dekretiert erst eine Ausnutzung bei maximaler Arbeit von dem doppelten der Ausnutzung bei Ruhe, d. h. von hoch gerechnet 60 %; sodann nimmt er an, dass die Sauerstoffaufnahme bei maximaler Arbeit bis auf 22 mal den Ruhewert steigern kann, was Zuntz und Hagemann in einem einzelnen Fall bei einem Pferd fanden, und er findet dann das maximale Minutenvolum beim Menschen nach

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 100. 1912.

der Formel: $Ma = Mr \cdot \frac{n}{2} = 47{,}3$ Liter, wo Mr das Minutenvolum bei Ruhe = 4,3 Liter und n die maximale Steigerung der Sauerstoffaufnahme, also 22 bedeutet.

Eins hat Plesch vor späteren Untersuchern voraus; er ist sich klar, dass ein Versuch sich nicht über mehr als einen halben Kreislauf erstrecken sollte.

Der Vollständigkeit halber sollen hier ein paar Arbeiten genannt werden, die, insofern es sich beurteilen lässt, übrigens zunächst nur der Kuriosität wegen von Interesse sind. Die eine dieser Arbeiten ist von Otfried Müller[1]), der das Schlagvolum des Herzens an der Pulskurve messen will. Gegen dies Verfahren sind bereits sowohl von Bornstein[2]) als von Christen[2]) so starke Einwände erhoben worden, dass es überflüssig sein dürfte, noch mehr anzuführen. — Die zweite Arbeit ist von Yandell Henderson[3]), der eine „recoil method" ausgearbeitet hat, die darin besteht, dass der Körper so schwebend wie möglich angebracht wird, und dass man die minimalen Schwingungen aufzeichnet, die infolge der Herzaktion entstehen. Das Ganze ist zunächst als ein ganz amüsanter, im Unterricht anwendbarer Demonstrationsversuch aufzufassen.

Ich werde nun ganz kurz eine Untersuchungsmethode besprechen, die öfters angewandt worden ist, wenn es sich um die Frage der Füllung des Herzens bei Arbeit handelte, nämlich die Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen. Die Fälle, in denen die Untersuchung nach Arbeit stattfand, können wir unberücksichtigt bleiben lassen; der Kreislauf und die Respiration ändern sich so schnell nach Aufhören der Arbeit, dass in dieser Periode angestellte Beobachtungen durchaus nichts über die Verhältnisse während der Arbeit besagen. Soweit mir bekannt, ist die einzige Arbeit, die in dieser Verbindung einige Aufmerksamkeit erfordert, eine neuerdings veröffentlichte Abhandlung von Nicolai und Zuntz[4]). Diese Verfasser bringen die photographische Kassette an der Brust des Versuchsindividuums an und lassen es während der Aufnahme des Bildes die Brust (mit der Kassette) gegen ein festes Brett stützen, das in bekannter Entfernung

1) Deutsches Arch. f. klin. Medizin Bd. 105 S. 320.
2) Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie Bd. 9. 1911.
3) Philosoph. Transactions vol. 203 p. 267.
4) Berliner klin. Wochenschr. 1914 Nr. 18.

vom Spiegel der Röntgenlampe angebracht ist. Die Verfasser finden, dass der Herzschatten während der Arbeit an Breite zunimmt, und dass er nach der Arbeit so stark abnimmt, dass er kleiner wird als bei Ruhe vor der Arbeit. Die Breitenzunahme beträgt doch nur 0,4 cm und die darauf folgende Abnahme 1,2 cm; die Entfernung der Röntgenlampe von dem festen Brett beträgt 1 m. Es handelt sich also nicht um eine Parallelprojektion, sondern um eine Zentralprojektion. Das Bild ist nach der Berechnung der Verfasser im Verhältnis 6:5 vergrössert. Unter diesen Verhältnissen dürfte eine Breitenvermehrung des Herzschattens von 0,4 cm oder ca. 3% des Wertes gewiss zu wenig sein, um daraus Schlüsse zu folgern, wenn sie sich auch in sämtlichen, ziemlich wenigen Fällen findet. Qualitativ betrachten indessen die Verfasser das Resultat als sicher, und in quantitativer Beziehung betrachten sie allenfalls die Durchschnittszahlen als einigermaassen zuverlässig. Ich sehe jedoch nicht, wie die Verfasser sich vergewissern, dass die Entfernung des Herzens von der vorderen Brustwand dieselbe ist bei Arbeit wie bei Ruhe; sie lassen ja doch den Mann die Brustwand und nicht das Herz gegen das Brett stützen; es wäre ja beispielsweise möglich, dass sich die Lungenränder bei der Erhöhung der Mittelstellung, die man so oft während der Arbeit trifft, zwischen das Herz und die Brustwand einschöben. Viel ist nicht nötig, um bei Zentralprojektion 0,4 cm zu ergeben. Oder wäre es — unter Voraussetzung von grösserer Füllung — nicht möglich, dass die Füllung an und für sich, namentlich die Füllung des rechten Ventrikels, bewirken könnte, dass die Längenachse des Herzens sich ein wenig von der Brustwand entfernte? In ersterem Falle wird der Schatten auf der photographischen Platte eine Breitenvermehrung aufweisen, der keine Volumvergrösserung entspricht; in letzterem Falle wird eine Volumvermehrung sich als grösser darstellen, als sie tatsächlich ist. Die Volumberechnung von diesen Schattenbildern aus muss notwendigerweise sehr wenig zuverlässig sein. Wenn die Verfasser meinen, dass sie von den derart berechneten Zahlen aus durch Subtraktion eines erratenen Schlagvolums feststellen können, dass das Herz gewöhnlich bei Ruhe während der Systole nicht vollständig entleert wird, so sind sie viel weiter gegangen, als ihr sehr beschränktes und nichts weniger als zuversichterregendes Material es ihnen gestatten sollte. Wie das Folgende ergeben wird, haben die Verfasser das Schlagvolum bei Ruhe zu klein und das Schlagvolum bei Arbeit zu

gross veranschlagt; ein solcher Fehler wird eben ihr Resultat erklären können. Will man sich auf diesem Wege ein zuverlässiges Material verschaffen, so genügt es nicht, in eine Ebene zu projizieren, und wenn man auch in zwei oder drei Ebenen projiziert, wird man doch immer genötigt sein, das Schlagvolum auf anderem Wege zu bestimmen, solange man nicht imstande ist, das Herz sowohl in der Systole als in der Diastole zu photographieren. Es ist daher gewiss sehr zweifelhaft, ob sich fortgesetzte Untersuchungen mit dieser Methode der Mühe lohnen werden.

Mit der Veröffentlichung von Bornstein's[1]) Stickstoffmethode sind die Untersuchungen der Herzfunktion in ein neues Fahrwasser geleitet worden. Zwar haben Bornstein's Resultate sich nicht als haltbar erwiesen, und die Methode ist in ihrer ursprünglichen Gestalt, praktisch gesprochen, unanwendbar; die Prinzipien aber, auf denen sie begründet ist, haben sich als lebenskräftig herausgestellt, indem sie für die späteren Untersuchungen auf diesem Gebiete die Grundlage abgeben. Bornstein reduziert in einem Versuche die Stickstoffmenge der Lungen sehr bedeutend und bestimmt darauf die Menge Stickstoff, die in einer gegebenen Zeit vom Blut an die Lungenluft abgegeben wird. Da die Versuche sich weit über die Dauer eines Kreislaufes hinaus erstrecken, ist Verfasser sich klar, dass die Methode ihm nur relative Werte liefern kann. Bornstein findet auf diesem Wege, dass das Minutenvolum bis zehnmal grösser sein kann bei Arbeit als bei Ruhe. Die Resultate können indessen, wie von Krogh und Lindhard[2]) nachgewiesen, nicht richtig sein, indem die gefundenen Zahlen, wenn sie zur Berechnung der absoluten Grössen angewandt werden, Minimalwerte ergeben müssen. Eine solche Berechnung ergibt Ruhewerte von 5—6,1, was mit einer Vermehrung des Blutstroms auf das zehnfache bei Arbeit unvereinbar ist. Später habe ich darauf aufmerksam gemacht[3]), dass ein Vergleich von Bornstein's ersten und letzten Versuchen ergeben wird, dass dieselbe Versuchsperson in gleich langer Zeit und übrigens unter denselben Bedingungen, mit Ausnahme von einer verschiedenen Dauer der

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 132 S. 307. 1910. — Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie Bd. 9. 1911. — Zeitschrift für experiment. Pathol. u. Therapie Bd. 14. 1913.

2) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 101. 1912.

3) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 398. 1913.

Vorperiode, in dem einen Fall 167 ccm und in dem anderen Fall 97,3 ccm Stickstoff abgegeben hat. Dies bedeutet eine so starke Spannungsabnahme des Stickstoffes während der Vorperiode, dass die Methode gewiss schon aus diesem Grunde als unanwendbar bezeichnet werden muss. Man muss sicherlich zugeben, dass Bornstein, wie Zuntz und Hagemann vor ihm, eine Vermehrung des Minutenvolums bei Arbeit nachgewiesen hat; von dem Grade der Vermehrung kann er jedoch nichts sagen.

Zuntz, Müller und Markoff[1]) haben Bornstein's Methode mit der Modifikation aufgenommen, dass sie statt N das sehr leicht lösliche Gas N_2O anwendeten. Die Methode ist in der von den Verfassern angegebenen Gestalt kaum brauchbar[2]) und scheint denn auch sehr schnell aufgegeben worden zu sein. Zuntz hat, wie oben angeführt, nach anderen Auswegen gesucht, dagegen hat Franz Müller an der Verbesserung der N_2O-Methode weitergearbeitet und neuerdings im Anschluss an seine Demonstration der Apparate auf dem Physiologen-Kongress in Groningen 1913 eine vorläufige Mitteilung über seine Ergebnisse gemacht.

Franz Müller[3]) benutzt zwei verbundene Spirometer, das eine zu einem Vorversuch, das andere zum Hauptversuch; in beiden findet sich eine 20 % N_2O und reichlich O_2 enthaltende Mischung. Die Exspirationsluft passiert eine Röhre mit Natronkalk, wodurch sie mehr oder minder von CO_2 befreit wird, ein Umstand, den Verfasser, es bleibe dahingestellt mit welchem Recht, als bedeutungsvoll betrachtet. Der Versuch beginnt von irgendeiner tiefen Exspirationsstellung aus; um in diese Stellung zurückkehren zu können, ist die Versuchsperson mit einem Atemgürtel versehen, der mit einer grossen Schreibkapsel in Verbindung steht, welche mit einem den Füllungsgrad der Lungen angebenden Zeiger versehen ist. Die absolute Grösse des Füllungsgrades wird mittels der Vermehrung von N_2 in der Mischung aus dem Vorversuch bestimmt. Es finden in der Vorperiode drei Respirationen statt; zu Ende der letzten, die dieselbe Tiefe haben soll wie die letzte Exspiration vor der Vorperiode, wird eine Alveolarluftprobe in einen evakuierten Behälter entnommen, worauf der Hahn zu dem anderen Spirometer gedreht wird. Darin wird nun

1) Zeitschr. f. Balneologie Bd. 4 S. 1415.
2) Siehe Krogh u. Lindhard, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 102. 1912.
3) Berliner klin. Wochenschr. 1913 Nr. 51.

ca. 20 Sekunden respiriert; dies endigt mit einer Respiration bis in dieselbe Tiefe wie nach der Vorperiode, worauf die zweite Alveolarluftprobe entnommen wird. Von den bekannten Volumina und den Analysen sowohl des Spirometergases als der Lungenluft aus wird die verschwundene Menge N_2O berechnet und daraus wieder das Minutenvolum.

Es ist nicht leicht, sich auf Grund des Vorliegenden eine zuverlässige Ansicht über die Verwendbarkeit dieser Methode zu bilden; soviel lässt sich jedoch sagen, dass sie recht kompliziert ist, sowohl in betreff der Apparatur als in betreff der Technik und Berechnung. Ob die Genauigkeit der erzielten Resultate zur grossen Mühewaltung in einem rechten Verhältnisse steht, muss indessen dahingestellt bleiben; Verfasser hat nur wenig Versuche angestellt, und nur ein mangelhaftes Beispiel ist veröffentlicht worden. Gewisse Einwände lassen sich jedoch a priori machen. Die Technik ist zu kompliziert; wenn Verfasser meint, dass ein gewisses Minimum von Intelligenz und ein wenig guter Wille von seiten der Versuchsperson zur Sicherung der richtigen Ausführung des Versuches genügen werden, betrachtet er sicherlich die Sache zu optimistisch. Wer es versucht hat, Kreislaufbestimmungen oder ähnliche Versuche bei wirklich schwerer Arbeit anzustellen, muss jedenfalls, bis die Tatsachen ihn vom Gegenteil überzeugen, bezweifeln dürfen, dass die Methode unter solchen Verhältnissen anwendbar ist. Bei Ruhe wird sie kaum Schwierigkeiten bereiten. Was die Analysen anbetrifft, muss die Arbeit jedenfalls recht gross werden; wenn man auch meint, mit einer ungefähren Bestimmung des ursprünglichen Inhaltes der Spirometer vorlieb nehmen zu können, so werden doch vier Analysen übrig bleiben. Die zwei davon meint Verfasser allerdings durch eine Berechnung erübrigen zu können; da er indessen nichts von der Art dieser Berechnung offenbart, darf man wohl annehmen, dass sie ebensoviel Zeit beanspruchen wird wie eine Analyse, oder dass sie vielleicht Aufschlüsse voraussetzt, die nicht aus dem Versuch hervorgehen. Es wird angegeben, dass die optische Analyse ebensoviel Zeit beansprucht wie eine N_2O-Analyse, nämlich 15 Minuten; ist darin die Zeit mitgerechnet, welche die Zubereitung der Natriumhydrosulfitlösung erfordert? Diese Lösung muss ja nämlich ex tempore zubereitet werden. Wie hindert man, dass N_2O in dieser Lösung absorbiert wird, wenn man nicht imstande ist, sich gegen die Absorption in der Pyrogallollösung zu sichern?

Verfasser meint in der Bestimmung der Lungenvolumina eine besondere Genauigkeit zu erzielen; wenn er sich nun auch hier verrechnete! Davon abgesehen, dass der ursprüngliche N_2-Prozentsatz der Lungenluft nicht bekannt und nicht konstant ist, muss Verfasser sich nämlich erinnern, dass der Thoraxraum nicht nur von der Thoraxwand, sondern auch vom Diaphragma begrenzt ist, und von dessen Stellung besagt sein Atemgürtel am Thorax nichts. Verfasser sollte jedenfalls, um sicher zu gehen, seine Versuchspersonen mit noch einem um das Abdomen angebrachten Atemgürtel versehen.

Noch ein Umstand ist sogleich zu bemerken: Die Versuche dauern zu lange. Namentlich in betreff der Arbeitsversuche ist dieses klar; die Arbeitsversuche dauern bis gegen 30 Sekunden, was bei maximaler Arbeit zwei bis drei ganze Kreisläufe bedeutet; dass das Blut auch unter diesen Verhältnissen N_2O-frei in die Lungen zurückkehren sollte, dafür ist Verfasser uns den Beweis noch schuldig.

Zuvörderst ist indessen zu bedauern, dass Verfasser in seinem veröffentlichten Beispiel nichts von der Sauerstoffaufnahme während des Versuches mitteilt. In den vorhin erwähnten, von Zuntz, Müller und Markoff[1]) mitgeteilten Versuchen war dies der Fall, und man konnte dann von den Sauerstoffzahlen aus dartun, dass die Versuche total misslungen waren; wäre eine solche Kontrolle nicht möglich gewesen, so hätten nicht nur die Verfasser, sondern auch andere leicht vergebens viel Arbeit gehabt. Die Sauerstoffaufnahme während der Versuche ist eine notwendige Kontrolle der Kreislaufbestimmungen. Es ist gegeben — man denke übrigens über die von Krogh und Lindhard[2]) vorgeschlagene Reduktion, was man wolle — dass, wenn man während des Versuches eine Sauerstoffaufnahme findet, die von der für das betreffende Individuum bei den vorhandenen Versuchsbedingungen gewöhnlichen abweicht, entweder der Kreislauf während des Versuches sich geändert haben muss oder methodische oder technische Fehler vorliegen müssen. Solange der Verfasser sich also einer Kontrolle entzieht, die er hätte beschaffen können, und deren Wert er selbst die Gelegenheit gehabt hat, kennen zu lernen, können seine Resultate nicht erörtert werden. Was die Methode selbst betrifft, werden wir späterhin wiederholentlich Gelegenheit finden, darauf zurückzukommen.

1) l. c.

2) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 116. 1912.

Schliesslich liegen in der Literatur eine Reihe von Untersuchungen über das Minutenvolum des Herzens vor, darunter auch einige wenige Bestimmungen des Minutenvolums bei Arbeit von Krogh und Lindhard[1]) nach der von ihnen ausgearbeiteten, auf den Bornstein'schen Prinzipien begründeten Stickoxydulmethode. Nachdem diese Methode nunmehr von verschiedenen Gesichtspunkten aus und unter wechselnden Versuchsbedingungen durchgeprüft worden ist, darf man gewiss behaupten, dass die nach dieser Methode gewonnenen Resultate von den tatsächlichen Verhältnissen kaum sehr viel abweichen können, namentlich dass ihnen keine grösseren, systematischen Fehler anhaften können. Die Anzahl der Arbeitsversuche beträgt indessen alles in allem nur sechs; in dem einen Fall fehlt die Sauerstoffaufnahme; nur in einem Fall ist der Puls gezählt. Es kann ausserdem, wenn diese Versuche der Diffusionstheorie den Weg ebnen sollen, gegen sie der Einwand erhoben werden, dass der höchste Ausnutzungskoeffizient, nämlich 0,73, bei einem verhältnismässig kleinen Minutenvolum gefunden worden ist, während in drei Fällen, wo das Minutenvolum gross ist, eine verhältnismässig schlechte Ausnutzung vorliegt. Da diese Untersuchungen des Kreislaufes bei Arbeit, die einzigen vorliegenden, die sich nicht a priori abweisen lassen, indessen an Anzahl so geringfügig sind, dass sie nur die Hauptlinien in der Lösung des Problems andeuten können, habe ich es angemessen gefunden, eine Reihe ergänzender Bestimmungen vorzunehmen, und habe dabei natürlicherweise die zuletzt erwähnte Methode angewandt. Diese Versuche beanspruchen nicht, alle einschlägigen Probleme zu lösen; dazu ist das Thema zu gross; sie dienen aber, um zu zeigen, dass die Sauerstoffversorgung des Organismus durch die Diffusionstheorie allein erklärt werden kann, demnächst zur Bestätigung der allgemeinen Gesetze von der Regulierung des Kreislaufes und schliesslich dazu, verschiedene Aufgaben für spätere Spezialuntersuchungen anzudeuten.

Die Methode.

Die bei den hier besprochenen Versuchen angewandte Methode ist die von Krogh und Lindhard angegebene „Gleichgewichts-

1) Die Methode ist an folgenden Stellen beschrieben und besprochen: Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 100. 1912. — Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 73. 1913. — Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 395. 1913. — The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 120. 1913. — Abderhalden, Biochem. Arbeitsmethoden. Berlin 1914.

methode“ [1]); aus früher angegebenen Gründen ist die „Residualmethode“ aufgegeben worden [2]). Die Methode ist in allem wesentlichen unverändert geblieben; da sie indessen kritisiert worden ist, und da ca. 700 von mir im Laufe von ein paar Jahren an verschiedenen Individuen bei variierenden Bedingungen vorgenommene Kreislaufbestimmungen gewisse Winke in betreff der praktischen Anwendung und Beschränkung der Methode ergeben haben, wird eine Rekapitulation des ganzen Verfahrens angebracht sein.

Die Hauptlinien der Methode lassen sich in folgender Weise angeben: Man schliesst in den Lungen eine bestimmte Zeit hindurch eine abgemessene Menge von einer Luftmischung ein, die ein indifferentes Gas enthält, d. h. ein Gas, das nach bekannten, physikalischen Gesetzen ins Blut aufgenommen wird, ohne mit irgendwelchen Bestandteilen des Blutes in chemische Verbindung zu treten. Bestimmt man den prozentischen Gehalt der eingeschlossenen Luftmenge an dem betreffenden Gas zu Anfang und zu Ende der Versuchszeit, so kann man unter Berücksichtigung der aus dem respiratorischen Stoffwechsel resultierenden Veränderung des Luftvolums, welche Veränderung sich mittels des Stickstoffpronzentsatzes der beiden Gasproben feststellen lässt, die verschwundene Menge des indifferenten Gases berechnen. Wenn diese Menge und der Absorptionskoeffizient des Gases bekannt ist, lässt sich die Menge von Blut, die in der Versuchszeit die Lungen passiert hat, berechnen und daraus wiederum das Minutenvolum, unter der Voraussetzung, dass von dem betreffenden Gas nichts durch das Lungengewebe absorbiert worden ist. Ist dies der Fall, wird man zu hohe Werte des Blutstromes erhalten, es sei denn, dass man imstande ist, den Fehler irgendwie zu eliminieren.

Da, wie früher erwähnt, Stickstoff in dieser Verbindung unanwendbar ist [3]), wählten Krogh und Lindhard (wie Zuntz, Müller und Markoff vor ihnen, aber ohne dass die Arbeit dieser Forscher ihnen bekannt war) als indifferentes Gas Stickoxydul, das nach den von Siebeck [4]) in Bohr's Laboratorium angestellten Untersuchungen nach physikalischen Gesetzen, ohne in chemische

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 100. 1912.

2) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 73. 1913.

3) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 100. 1912. — Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 395. 1913.

4) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 21 S. 368. 1909.

Verbindungen einzutreten, ins Blut aufgenommen wird, und das den sehr hohen Absorptionskoeffizienten von 0,43 bei 37° C. besitzt. Obschon es wohl als in überwiegendem Grade wahrscheinlich zu betrachten war, dass der Absorptionskoeffizient des Menschenblutes sehr nahezu derselbe war wie der des von Siebeck untersuchten Rinderblutes, fanden Krogh und Lindhard sich doch veranlasst, diese Frage einer besonderen Untersuchung[1]) zu unterziehen, und stellten daher folgenden Versuch an:

22. April 1914. A. K. Blut aus einer Armvene.

15 ccm Blut wurden in einem eine N_2O-Mischung enthaltenden zylindrischen Glasbehälter von ca. 500 ccm angebracht. Der Behälter rotierte 45 Minuten in einem Wasserbad bei ca. 37° C. und Atmosphärendruck. Darauf wurden 10 ccm Blut in die Quecksilberluftpumpe getan und die ausgepumpte Luft quantitativ über Quecksilber angesammelt und wie eine Probe der Luft im Glasbehälter in der von Krogh und Lindhard angegebenen Weise analysiert. Das Resultat der beiden Versuche war:

Versuch Nr.	Temp.	Barometer-Wasserdampf-tension	Prozent N_2O im Behälter	N_2O in 100 ccm Blut bei 760 mm	Absorptions-koeffizient
I	36,9	719,6	22,77	0,884	0,410
II	37,0	719,0	15,40	0,587	0,403

Nach dem Ergebnis dieser Versuche nehmen wir an, dass der Absorptionskoeffizient von N_2O in Menschenblut bei 37° C. **0,405** $\pm$ 0,005 beträgt. Da indessen der Siebeck'sche Absorptionskoeffizient zur Berechnung aller früheren Versuche angewandt worden ist, und da es in verschiedenen Fällen von Interesse sein wird, eine direkte Vergleichung zwischen den in diesem Aufsatz mitgeteilten Versuchen und den früher mit denselben Versuchspersonen angestellten vornehmen zu können, habe ich auch die Versuche, auf denen gegenwärtiger Aufsatz beruht, mittels des Absorptionskoeffizienten 0,43 berechnet. Einige Unsicherheit muss in diesem Punkt immer übrig bleiben. Die Temperatur des Blutes wurde nicht gemessen und ist kaum in allen Fällen dieselbe, sicherlich nicht in Arbeits- und Ruheversuchen; ausserdem können individuelle Schwankungen wohl kaum ausgeschlossen werden. Die auf diesen Wegen in die Bestimmung

1) Diese Untersuchung fand statt im tierphysiologischen Laboratorium der Universität Kopenhagen.

eingeführten Fehler werden indessen für die Beweiskraft der Resultate keine praktische Bedeutung haben können.

Das Stickoxydul hat nicht nur den Vorteil vor dem Stickstoff, dass es leicht löslich ist, es ist zudem leicht analytisch bestimmbar. Während Stickstoff als Rest nach der Absorption von CO_2 und O_2 bestimmt werden muss, wobei sich sämtliche Analysefehler auf diesem Stoff anhäufen können, lässt N_2O sich direkt bestimmen. Die Apparatur sowie der Verlauf der Analyse ist früher in den oben angegebenen Aufsätzen beschrieben worden. Ich werde hier nur die Hauptlinien angeben.

Die Analysen finden statt in einem nur wenig modifizierten Haldane-Apparat; zur Absorption der Kohlensäure wird eine fast gesättigte Lösung von KOH angewandt, da die Löslichkeit von N_2O viel kleiner ist in der gesättigten Lösung als in der gewöhnlich benutzten 10 %-Lösung. Die Verbrennungspipette steht durch einen Dreiweghahn in Verbindung sowohl mit der Luftbürette als mit einem Kippapparat zur Entwicklung von Wasserstoff. Meist werden 9 ccm der Luftmischung zur Analyse herangezogen; man wird dann unter den späterhin näher zu beschreibenden Versuchsbedingungen immer Raum für den notwendigen Wasserstoff haben.

Die Kohlensäure wird zuerst absorbiert; diese muss vor der Verbrennung entfernt werden, da sie in entgegengesetztem Falle teilweise zu Kohlenoxyd reduziert wird und dadurch die Analysenresultate stören kann. CO_2 darf andererseits nicht zugleich mit dem Sauerstoff absorbiert werden, wozu man sich insofern versucht fühlen könnte, als es die Analyse vereinfachen würde. Die Sauerstoffbestimmung ist nämlich aus späterhin näher zu erörternden Gründen für das endgültige Resultat des Versuches ebenso wichtig wie die Stickoxydulbestimmung.

Wenn das Kohlendioxyd entfernt worden ist, wird der Sauerstoff absorbiert. Es kann nicht genug hervorgehoben werden, dass eine Entfernung des Sauerstoffes bis auf die allerkleinsten Spuren und am besten auch eine Entfernung derselben für eine schnelle und sichere Verbrennungsanalyse eine notwendige Bedingung ist. Messbare Mengen von Sauerstoff ergeben unregelmässige, bisweilen ganz wilde Resultate der Verbrennung. Wenn der Sauerstoff absorbiert worden ist, wird so viel reiner Wasserstoff eingeführt, dass nach der Verbrennung ein Überschuss von Wasserstoff übrig ist. Auch dies ist von hervorragender Bedeutung für den normalen

Verlauf der Analyse. Setzt man zu wenig Wasserstoff zu, werden sich anomale — übrigens unbekannte — Verbrennungsprodukte bilden können, und die Analyse wird nicht zu retten sein, auch nicht, wenn man später Wasserstoff in Überschuss zusetzt und die Verbrennung fortsetzt. Die Verbrennung geht normaliter nach folgender Formel vonstatten: $N_2O + H_2 = N_2 + H_2O$, woraus erhellt, dass die Kontraktion bei der Verbrennung direkt die Menge von N_2O angibt. Der Platindraht muss während der Verbrennung am besten stark rotglühend sein; wenn der Draht stark weissglühend wird, und namentlich wenn eine Explosion stattfindet, wird die Verbrennung unregelmässig. Die Verbrennung kann sehr wohl auch bei schwach rotglühendem Draht vonstatten gehen, beansprucht dann aber mehr Zeit. Wenn die Analyse in normaler Weise verläuft, soll der Strom durch den Platindraht nur ein paar Minuten lang geschlossen sein. Bei den von mir angewandten Stickoxydulmischungen ist die Verbrennung eine vollständige, wenn ich, nachdem ich die Analyse zwölfmal von der Messbürette in die Verbrennungspipette gewechselt und danach das von N_2O in den beiden sehr kleinen „schädlichen Räumen“ über der Absorptionsflüssigkeit übriggebliebene „geholt“ habe — wiederholte Versuche haben gezeigt, dass ein einmaliges „Holen“ genügt —, die Analyse wieder sechsmal in die Verbrennungspipette hinüberführe.

Es kann indessen vorkommen, dass der Verlauf der Verbrennungsanalyse nicht so glatt vonstatten geht, wie hier beschrieben. Es kann vorkommen, dass die Verbrennung zu langsam verläuft, dass man, wie wenn man Sauerstoff von einer zu alten Pyrogallollösung absorbieren lässt, eine approximative Zahl erhält, die sich dann im Laufe einer langen Reihe von fortgesetzten Übertragungen ein wenig verändert und schliesslich konstant wird. So kann man 60- bis 70 mal zu kippen haben statt wie gewöhnlich 15—18 mal. Ich habe früher mitgeteilt[1]), dass derartige Unregelmässigkeiten nach Umwechslung des Inhaltes des Kippapparates auftraten, wenn ein wenig $CuSO_4$ hinzugesetzt wurde. Dieselbe Erscheinung ist mir späterhin wiederholt begegnet, und zwar immer bei Umwechslung des Inhaltes des Kippapparates, aber ohne dass bei diesen Gelegenheiten ein anderer Stoff als reines Zink und Schwefelsäure zugesetzt worden wäre. Es kann gewiss als sicher betrachtet werden, dass diese

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 75. 1913.

Unregelmässigkeit von minimalen Spuren von Sauerstoff herrührt; der Kippapparat hat einen recht bedeutenden „schädlichen Raum", und es sind zwischen demselben und der Verbrennungspipette ein oder zwei Waschflaschen eingeschaltet, deren „schädlicher Raum" auch gründlich durchspült werden muss, bevor man reinen Wasserstoff erhält, oder wenigstens bevor man in der Beziehung sicher gehen kann. Wir haben selbstverständlich immer, so oft die Verbindung zwischen dem Kippapparat und der Verbrennungspipette unterbrochen und der Inhalt des ersteren umgewechselt wurde, für eine sorgfältige Durchleitung von Wasserstoff gesorgt, und wir haben zu wiederholten Malen auf Sauerstoff analysiert, bevor wir den Wasserstoff zur Verbrennungsanalyse benutzten; aber auch bei der möglichst grössten Sorgfalt ergibt der Analyseapparat keine grössere Genauigkeit als $\pm 0{,}01$ %, und Sauerstoffmengen darunter lassen sich also nicht auf diesem Wege nachweisen. Man muss indessen annehmen, dass mitunter Sauerstoff in noch geringeren Mengen vorhanden sein kann, und dass diese Mengen dann die erwähnte Unregelmässigkeit verursachen, teils weil die Schwierigkeiten von selbst aufhören, wenn man den Apparat einige Tage gebraucht hat, teils weil eben nachweisbare Mengen von Sauerstofl Fehler in der besprochenen Richtung verursachen; grössere Sauerstoffmengen dagegen werden ganz unregelmässige Ablesungen ergeben, bald nach einer, bald nach der anderen Richtung hin.

Die Verbrennung darf nicht zu lange ununterbrochen fortgesetzt werden. Es hat sich wenigstens in betreff des Analyseapparates, den ich gewöhnlich benutzt habe, gezeigt, dass man nach einer Reihe von konstanten Ablesungen plötzlich eine Vermehrung des Luftvolums erhalten kann, die allerdings gering ist, aber absolut die Grenze der Ablesungsgenauigkeit überschreitet. Die Ursache dazu ist gewiss in dem von M. Krogh[1]) beobachteten Umstand zu suchen, dass kleine Mengen von Hahnfett bei starker Erwärmung sich verflüchtigen und verbrennen können. Ich habe mehrmals bei längerer, fortgesetzter Verbrennung der Kontrolle wegen das Quecksilber in den Armen der Verbrennungspipette kochen sehen und eine sehr merkbare Erwärmung des Glases beobachtet, die sogar an den Röhren über dem Hahn direkt fühlbar war. Über diese Schwierigkeit wird man indessen leicht hinwegkommen können. Wenn die Verbrennung aus-

1) Luftdiffusion gennem Menneskets Lunger p. 52. København 1914.

nahmsweise langsam ist, darf man zu Anfang nicht zu stark glühen, und man muss sich zwischen jeder Ablesung hinreichend Zeit lassen. Ferner muss man mit dem Hahnfett vorsichtig sein und schliesslich bei dem Bau des Analyseapparates darauf aufmerksam sein, dass man den Hahn der Verbrennungspipette nicht zu nahe am Behälter anbringt; man muss sich lieber mit einem etwas grösseren „schädlichen Raum" abfinden.

Es mag noch hinzugefügt werden, dass ich in einem anderen Laboratorium den Fall beobachtet habe, dass eine Stickoxydul-Wasserstoffmischung überhaupt nicht brennen wollte. Der Wasserstoff war verunreinigt, ungewiss wodurch. Trotz energischen Glühens änderte die Gasmischung nicht ihr Volum, obgleich dieselbe Mischung sich ohne Schwierigkeit in einem anderen Analyseapparat analysieren liess; bei Umtauschung des Wasserstoffentwicklungsapparates hörten die Schwierigkeiten gleich auf. Der Wasserstoff *muss* also rein sein.

Im allgemeinen darf man behaupten, dass die Schwierigkeiten bei der Stickoxydulanalyse zu den seltenen Ausnahmen gehören, und meistens wird man seinen Analyseapparat Monate hindurch benutzen können, ohne auf irgendwelche der hier besprochenen Kalamitäten zu stossen. Ich habe an einem anderen Orte[1]) detaillierte Beispiele von Doppelanalysen veröffentlicht, um die Genauigkeit zu veranschaulichen, zu der man es bei sorgfältigen Analysen bringen kann; ich wiederhole nur die Resultate:

	Luftprobe I %	Luftprobe II %
N_2O	8,64	8,62
N_2O	11,08	11,07
N_2O	15,91	15,88
N_2O	18,81	18,81

Falls man sich mit einer einzelnen Ablesung begnügt, was für die meisten Zwecke eine hinreichende Genauigkeit ergeben wird, muss man indessen mit einem eventuellen Fehler von $\pm$ 0,05 % rechnen. Wenn die Fehler der beiden Analysen maximal sind und in entgegengesetzter Richtung gehen — welcher Fall anscheinend recht selten vorkommen wird —, kann man also eine Fehlerdifferenz von $\pm$ 0,1 % erhalten. Dies wird, wenn die Differenz 2 beträgt, einen Fehler des Resultates von 5 % des Wertes bedeuten.

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 396. 1913.

Die hier beschriebene Analyse bietet den Vorteil dar, dass sie sich, abgesehen davon, dass sie recht genau ist, zugleich schnell ausführen lässt. Ist man in der gasanalytischen Technik sehr geübt, so lässt sich eine Analyse in 12 Minuten ausführen; der weniger Geübte wird 16—18 Minuten gebrauchen. Da indessen der Gasanalyseapparat auch in seiner einfachsten und zuverlässigsten Gestalt, wie in der von Haldane angegebenen, doch ein recht komplizierter Apparat ist, der sehr oft bald an einem Punkt, bald an dem anderen Punkt geprüft und kontrolliert werden muss, darf man bei fortgesetzten Untersuchungen nicht mit Minimalzeiten rechnen, sondern muss ungefähr 20 Minuten zu jeder Analyse berechnen.

Man kann einwenden, dass dieser Stickoxydulanalyse systematische Fehler anhaften können, dass man nicht wissen kann, ob der gefundene N_2O-Prozentsatz der Wirklichkeit entspricht, solange man nicht den reinen Stoff analysieren kann[1]). Dazu ist zu bemerken, dass es, wenn man aus dem rein hergestellten Stoff Mischungen verschiedener Zusammensetzung bereitet, wenn diese Mischungen von zwei verschiedenen Untersuchern analysiert werden, von denen allenfalls der eine die Zusammensetzung der Mischung nicht kennt, und wenn beide Untersucher wiederholt eben den N_2O-Prozentsatz in der Mischung finden, der der Zubereitung gemäss darin vorhanden sein sollte, praktisch gesprochen als sichergestellt betrachtet werden kann, sowohl dass der angewendete Stoff rein war, als dass die Analysen zuverlässig sind. Versuche, reines Stickoxydul zu analysieren, sind in dieser Beziehung eine vergebliche Arbeit.

Das Stickoxydul besitzt für unseren Zweck viele Vorteile, ist indessen auch nicht frei von Unannehmlichkeiten. Es hat sich nämlich durch Untersuchungen von Zuntz und Loewy[2]) herausgestellt, dass es vom Lungengewebe stark absorbiert wird. Dessen Absorptionskoeffizient ist sogar höher als der des Blutes. Auf Grund dieser Untersuchungen nehmen Zuntz, Müller und Markoff[3]) an, dass das Lungengewebe wegen der Spannungsabnahme, die während des Versuches in der Alveolarluft stattfindet, N_2O an diese abgeben muss, woraus wiederum folgt, dass die gefundenen Werte des Blutstroms zu niedrig werden mussten. Die genannten Unter-

1) Dieser Einwand ist in einer Privatkorrespondenz erhoben worden.
2) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904 S. 186.
3) Zeitschr. f. Balneol. Bd. 4 S. 1415.

sucher führten deswegen in ihre Rechnungen eine Korrektion ein. Krogh und Lindhard[1]) suchten über diesen Punkt Klarheit zu gewinnen, indem sie die Lungen toter Hunde mit einer Stickoxydulmischung ventilierten. Wenn man annehmen konnte, dass das Lungengewebe bei der gegebenen Spannung gesättigt war, wurde die Gasmischung mit einer bekannten Menge atmosphärischer Luft verdünnt, die verdünnte Mischung „inspiriert" und ca. 20 Sekunden in den Lungen gehalten. Es zeigte sich nun in mehreren Fällen, dass die Mischung fast unverändert blieb; in einem einzelnen Versuch, der jedoch nicht zu den am besten gelungenen gehörte, fand sich ein Fallen des Stickoxydulprozentsatzes von geringerer Bedeutung. Wir meinten aus diesen Versuchen schliessen zu können, dass jedenfalls kein Stickoxydul vom Lungengewebe an die Alveolarluft abgegeben wird, weil in letzterer eine Spannungsabnahme der Grössenordnung stattfindet, wie man ihrer in den Kreislaufversuchen gewärtig sein kann. Eine andere Frage ist es indessen, ob im Lungengewebe fortwährend N_2O aufgenommen wird, auch wenn die Spannung dieses Gases in den Alveolen fällt, und, wenn das der Fall ist, in wie grossen Mengen.

Franz Müller[2]) ist in seinen letzten Versuchen in der Weise verfahren, dass er das Lungengewebe in der Vorperiode bei einer Stickoxydulspannung gesättigt hat, welche niedriger ist als die Anfangsspannung im Hauptversuche, ja sogar niedriger als die Spannung zu Ende desselben. Verfasser rechnet sodann damit, dass das Lungengewebe während des Hauptversuches soviel N_2O aufgenommen hat, wie der Spannungsunterschied, von Ende der Vorperiode bis zu Ende des Hauptversuches gerechnet, angibt. Es ist sehr schwer, einzusehen, wie ein solches Verfahren zu richtigen Resultaten führen soll. Man kann nach all dem Vorliegenden kaum annehmen, dass das Lungengewebe erst bei der hohen Anfangsspannung des Hauptversuches mit N_2O gesättigt worden sei, um es dann wieder an die Lungenluft in demselben Verhältnis abzugeben, wie die Spannung hier abnimmt, ohne dass N_2O weiter ins Gewebe hinausdringt; wenn aber eine solche Propagation stattfindet, so ist Franz Müller's Korrektion eine irrtümliche. Man kann sich andererseits auch nicht vorstellen, dass die Sättigung des Lungen-

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 112—113. 1912.
2) Berliner klin. Wochenschr. 1913 Nr. 51.

gewebes so langsam vonstatten gehen sollte, dass sie erst zu Ende des Versuches und eben zu diesem Zeitpunkt vollständig würde. Die erwähnte Korrektion scheint ganz in der Luft zu schweben.

Krogh und Lindhard[1]) haben es in der oben zitierten Arbeit wahrscheinlich gemacht, dass das Stickoxydul nicht aus dem Lungengewebe in die Alveolarluft wandert, jedenfalls nicht zu den Zeiten und bei den Spannungsdifferenzen, die in den Kreislaufsversuchen vorkommen. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den genannten Untersuchungen von Zuntz und Loewy, nach denen N_2O recht schnell in dem Gewebe weiter wandern sollte. Die Beantwortung der zweiten gestellten Frage ist viel schwerer. Die Sättigung des Lungengewebes mit Stickoxydul geht in der Vorperiode offenbar sowohl schnell als vollständig vonstatten. Krogh und Lindhard fanden keinen nachweisbaren Unterschied an dem in Versuchen mit kurzer Vorperiode und an dem in Versuchen mit langer Vorperiode bestimmten Minutenvolum. Ich habe später gelegentlich in Versuchsserien mit regelmässigen Versuchspersonen die Dauer der Vorperiode abgeändert, ohne dass dies einen nachweisbaren Unterschied der Resultate bewirkte. Die Sättigung muss in der Vorperiode eine vollständige sein; was geschieht aber dann? In dem Augenblick, wo der Versuch beginnt, ist das zunächst liegende Lungengewebe mit Stickoxydul derselben Spannung wie die der Alveolarluft gesättigt, während das ein wenig ferner gelegene Lungengewebe eine niedrigere N_2O-Spannung hat. Wenn das Stickoxydul nun aus den den Alveolen zunächst gelegenen Schichten des Lungengewebes im Gewebe in einer solchen Weise weiter wandert, dass die dadurch verursachte Spannungsabnahme der Spannungsabnahme gleich wird, die gleichzeitig wegen der Diffusion ans Blut in der Alveolarluft stattfindet, wird offenbar weder eine Abgabe von N_2O von der Alveolarluft an das Lungengewebe noch eine Wanderung dieses Stoffes in entgegengesetzter Richtung stattfinden. Wenn dagegen die genannten Prozesse mit ungleicher Geschwindigkeit verlaufen, wird eine Diffusion aus der Alveolarluft an das Lungengewebe oder umgekehrt stattfinden. Es ist wohl nach dem Vorliegenden am wahrscheinlichsten, dass die Propagation in das Lungengewebe schneller vonstatten geht als die Diffusion an das Blut; aber um wieviel schneller? Es handelt sich nicht um dieselben Spannungs-

1) l. c. S. 112.

differenzen; das hinzuströmende Blut hat fortwährend die Spannung O, während die Spannungsabnahme im Lungengewebe allmählich vonstatten geht. Es ist absolut unrichtig, wie Franz Müller es tut, damit zu rechnen, dass das Lungengewebe Stickoxydul aufnimmt, als rührte die ganze Spannungsabnahme in der Alveolarluft von diesem Prozesse her; und es ist übrigens ganz inkonsequent, in solchen Fällen im Versuche eine Vorperiode anzuwenden. Es ist zurzeit am wahrscheinlichsten, dass während des Versuches eine Diffusion von Stickoxydul auch an das Lungengewebe vor sich geht, es ist aber andererseits auch am wahrscheinlichsten, anzunehmen, dass dieselbe sehr klein ist. Wenn die Spannungsabnahme gradlinig verliefe, müsste der Fehler der Versuchsresultate, der von der Absorption im Lungengewebe herrührt, von der Versuchsdauer unabhängig sein. Die Spannungsabnahme verläuft indessen nach einer logarithmischen Kurve, und es ist somit nicht wenig wahrscheinlich, dass ein etwaiger Fehler mit der Versuchsdauer wächst. Vergleicht man kurzdauernde und länger dauernde Versuche, wird man doch keinen Unterschied der Resultate nachweisen können; wenn sich ein solcher findet, geht er jedenfalls in entgegengesetzter Richtung von dem, was man erwarten sollte, wenn seine Ursache in einer verhältnismässig grösseren Absorption im Lungengewebe zu suchen wäre. Ich habe den Eindruck, der sich indessen nicht durch Zahlen in entscheidender Weisse feststellen lässt, dass man bei sehr langdauernden Versuchen oft ein wenig niedrigere Resultate erhält als bei den kurzdauernden; aber hier können sich natürlicherweise auch andere Einflüsse geltend gemacht haben; hiervon später. Es ist zurzeit kaum möglich, über diesen Punkt Klarheit zu gewinnen; aber die Wahrscheinlichkeit spricht, wie bereits genannt, dafür, dass die Diffusion an das Lungengewebe während des Versuches gering ist, wenn das Lungengewebe in einer Vorperiode mit N_2O bei der höchsten vorkommenden Spannung gesättigt worden ist, und dass der etwaige Fehler um so kleiner wird, je kürzer der Versuch dauert.

Der Versuch selbst findet in der Hauptsache in folgender Weise statt: Die Versuchsperson respiriert durch einen Dreiweghahn atmosphärische Luft; der Hahn kann durch Drehung mit einem leichtbeweglichen, selbstregistrierenden Spirometer in Verbindung gebracht werden, in dem sich eine angemessene Stickoxydulmischung befindet. Zu Ende einer normalen Exspiration wird der Hahn zum Spirometer gedreht, und die Versuchsperson respiriert dreimal tief daraus; die

dritte Exspiration soll markiert von ungefähr der Grösse eines Liters sein, worauf der Hahn so gedreht wird, das alle Wege geschlossen sind; die Versuchsperson hält einige Sekunden den Atem an; der Hahn wird wieder zum Spirometer gedreht, und es findet so schnell und markiert wie möglich eine maximale Exspiration statt, worauf der Hahn zur atmosphärischen Luft gedreht wird. Zu Anfang und zu Ende des Versuches werden von der Alveolarluft durch eine in den Hahn eingesetzte, enge Probeentnahmeröhre Proben entnommen; diese Röhre steht in Verbindung mit einem Rezipienten, der entweder mit Quecksilber gefüllt oder evakuiert ist. Zahlreiche Versuche haben gezeigt, dass der „schädliche Raum" durch eine Exspiration der dreifachen Grösse vollständig ausgespült ist. Eine Exspiration von 1 Liter Tiefe wird also in allen Fällen genügen, vorausgesetzt, dass der „schädliche Raum" der Versuchsperson + Mundstück + Hahn nicht 300 ccm übertrifft. Die Verbindung zwischen Hahn und Spirometer muss so geräumig sein, dass sie der Exspiration keinen Widerstand leistet, und so lang, dass man sicher damit rechnen kann, dass bei der Probeentnahme keine Luft vom Spirometer in den Rezipienten hinüberschlüpft. Die Bewegungen des Spirometers werden auf einem Kymographion aufgezeichnet, an dem auch die Zeit mittels eines Jaquet'schen Chronographen oder anderswie registriert wird.

Aus der während des Versuches aufgezeichneten Kurve gehen Versuchsdauer und Volum der während des Versuches in den Lungen eingeschlossenen Luftmenge hervor.

Die Zeit wird direkt an der Kurve ausgemessen, indem man sich erinnert, dass die Versuchsdauer die Zeit ist, die zwischen den beiden Alveolarproben verlaufen ist, d. h. die Zeit kann nicht als die Entfernung zwischen dem Abschluss der beiden Exspirationen gemessen werden, sondern muss als die Entfernung zwischen zwei Punkten gemessen werden, die so weit vor den Scheitelpunkten der respektiven Exspirationen liegen, wie die Zeit, welche durch die Exspiration der Luft aus dem „schädlichen Raum" beansprucht wird. Die Versuchsdauer lässt sich bei schnell gehender Trommel mit grosser Genauigkeit messen. In der Regel wird sie innerhalb $\pm$ 0,1 Sekunde richtig sein.

Eine Frage, die hier zu erörtern ist, ist die: Wie lange soll der Versuch dauern? Krogh und Lindhard variierten in den ersten Versuchen die Dauer derselben, um zu sehen, ob dieses

Moment einen nachweisbaren Einfluss auf das Resultat ausübte, sahen aber nichts auf eine solche Abhängigkeit deutendes. Später habe ich ganz einzelne, sehr langdauernde Versuche angestellt — Gesamtdauer ca. 30 Sekunden —, und ich erhielt dadurch, wie bereits erwähnt, den Eindruck, dass solche Versuche recht niedrige Zahlen sowohl des direkt gefundenen wie des reduzierten Minutenvolums ergaben. Es ist möglich, dass dies, falls es sich als eine immer zurückkehrende Erscheinung herausstellen sollte, eine Tatsache ist, dass wirklich im Kreislauf vasamotorisch entstandene Veränderungen stattfinden, wenn man den Atem sehr lange anhält; es ist ferner möglich, wenn auch nicht sehr wahrscheinlich, dass in solchen Fällen ein darauf beruhender Fehler vorliegt, dass Blut, welches einmal mit Stickoxydul gesättigt worden ist, in die Lungen zurückkehrt, ohne Zeit gehabt zu haben, alles N_2O abzugeben. Ich habe es indessen nicht der Mühe wert gefunden, nach der obersten Grenze der Versuchsdauer zu suchen, weil die Versuchsdauer aus mehreren wichtigen Gründen kurz sein soll, wohingegen die von mir angewandte Versuchstechnik durchaus nichts enthält, was eine Verlängerung derselben befürworten könnte.

Das zeitliche Maximum lässt sich also nicht angeben; man kann aber im allgemeinen sagen, dass der Versuch, inkl. Vorperiode, nicht länger als einen halben Kreislauf dauern darf. Dass die Versuchsdauer sich nicht über die Dauer eines ganzen Kreislaufes hinaus erstrecken darf, sollte selbstverständlich erscheinen. Zwar gibt es a priori Gründe, die dafür sprechen, dass das leichtlösliche Stickoxydul vom Blut während der Passage durch die Kapillaren abgegeben wird und jedenfalls nicht in grösseren Mengen in die Lungen zurückkehrt; es ist aber in der Beziehung nichts bewiesen. Die Arbeitsversuche, wie es Franz Müller tut, über mehr als 20 Sekunden, d. h. in Fällen von strengerer Arbeit über mehr als zwei ganze Kreisläufe auszudehnen, kann in dieser Beziehung kaum als Sicherheit gewährend betrachtet werden.

Ein weiterer Grund, die Versuche nicht zu lange auszudehnen, ist die Rücksicht auf die Zusammensetzung der Alveolarluft. Während des Versuches wird die alveolare Kohlensäurespannung zunehmen und die Sauerstoffspannung abnehmen; falls der Kohlensäureprozentsatz der eingeschlossenen Gasmenge zu hoch wird, kann es schwer fallen, den Atem anzuhalten; nimmt der Sauerstoffprozentsatz zu stark ab, kann man in betreff der Sauerstoffabnahme während des

Versuches keine zuverlässigen Resultate erwarten. Auch was diese Verhältnisse betrifft, legt Franz Müller das Hauptgewicht auf die unrechte Stelle, indem er zu meinen scheint, dass eine Zunahme der alveolaren CO_2-Spannung die Kreislaufverhältnisse verändern wird. Dies ist nicht der Fall. Vergleicht man die Resultate von Versuchen, bei denen der Kohlensäureprozentsatz in der zweiten Probe niedrig war, mit den Resultaten von Versuchen, wo er in der zweiten Probe hoch war, so ergibt sich kein Unterschied. Kreislaufversuche in unmittelbarem Anschluss an Respirationsversuche mit CO_2- reichen Gemischen zeigen gleichfalls einen unveränderten Kreislauf. In der Regel verwende ich im Spirometer eine aus ca. 2,5 Liter atmosphärischer Luft und 1 Liter N_2O bestehende Mischung. Drei tiefe Respirationen in diese Mischung werden die CO_2-Spannung in den Alveolen um soviel herabsetzen, dass sie in einem Versuche von 10—12 Sekunden Dauer sich nicht nennenswert über das gewöhnliche Niveau erhebt; aber im übrigen wird es den meisten Menschen leicht fallen, den Atem ca. 20 Sekunden anzuhalten, auch ohne vorhergehendes Kohlensäureauswaschen. Dagegen wird man bei langdauernden Versuchen riskieren können, dass der Sauerstoffprozentsatz zu niedrig wird, und zwar so niedrig, dass man nicht länger damit rechnen kann, dass die Sauerstoffsättigung, wenn das Blut die Lungen verlässt, vollständig ist. Die Sauerstoffspannung darf deswegen nicht gut weiter hinabgehen als bis auf 10—11 %.

Zuvörderst sollen indessen die Versuche mit Rücksicht auf die Reduktion der direkt gefundenen Zahlen des Minutenvolums auf Normalstoffwechsel kurz sein, worauf später noch näher eingegangen werden soll.

Die Versuche sollen also kurzdauernd sein,

um den Fehler wegen der Absorption des Lungengewebes von Stickoxydul zu vermindern,

um sicherzustellen, dass nicht bereits einmal mit N_2O gesättigtes Blut im Laufe des Versuches in die Lungen zurückgelangt,

damit der Sauerstoffprozentsatz der Lungenluft nicht so stark abnehmen soll, dass das Blut bei der Passage durch die Lungen nicht mit Sauerstoff gesättigt wird,

damit das Venenblut, das während des Versuches die Lungen passiert, nicht wegen des Versuches in seiner Zusammensetzung verändert werden kann.

Es ist, wie bereits gesagt, nicht leicht, einen Grund für die Verlängerung der Versuche zu sehen. Wenn Franz Müller sogar sehr langdauernde Versuche benutzt, so scheint dies denn auch eher eine unvermeidliche Folge einer unpraktischen Versuchstechnik als das Resultat von theoretischen Erwägungen zu sein.

Eine Versuchsdauer von ungefähr 10 Sekunden bei Ruheversuchen und 4 bis 5 Sekunden bei Arbeitsversuchen wird gewiss angemessen sein; vielleicht liesse sie sich mit Vorteil noch kürzer machen. Die Vorperiode kann bei der von mir angewendeten Versuchstechnik auf bzw. ungefähr 6 und 3 Sekunden veranschlagt werden.

An der Kurve kann man ferner die Luftmenge messen, die, von der Residualluft abgesehen, während des Versuches in den Lungen war; diese Luftmenge wird direkt angegeben durch die Niveaudifferenz zwischen den beiden Exspirationen zu Anfang und zu Ende des Versuches. Mittels eines empirischen, für jedes einzelne Spirometer ausgearbeiteten Maassstabes kann man die Differenz mit einer Genauigkeit von ± 20 ccm bestimmen. Um das Volum der ganzen, während des Versuches in den Lungen eingeschlossenen Luftmenge zu finden, muss man zu dem mittels der Kurve bestimmten Luftvolum die alveoläre Residualluft addieren, was wiederum heisst, dass sowohl die Residualluft als der „schädliche Raum" bestimmt werden soll. In betreff des letzteren kann man sich jedoch in einem Fall wie dem vorliegenden mit einer Schätzung begnügen. Methoden zur Bestimmung sowohl der Residualluft als des „schädlichen Raumes" sind an einem anderen Orte beschrieben [1]).

Die Residualluft wird in der Regel ein für allemal durch einen Doppelversuch bestimmt. Die gefundenen Werte der Residualluft werden, auch wenn die Versuche mit längeren Zwischenräumen wiederholt werden, nur selten Abweichungen von 100 ccm oder darüber darbieten, und Fehler dieser Grösse haben nur geringe Bedeutung. Gewöhnlich wird die gesamte Luftmenge der Lungen 2,5—4 Liter betragen, und der Fehler wird also 4—2,5 % ausmachen können. Dass Fehler von Bedeutung gewöhnlich nicht vorkommen, das zeigen die sehr regelmässigen Versuchsreihen, die bereits nach

1) Krogh, Abderhalden's Handb d. biochem. Arbeitsmethoden S. 513 ff. 1914. — Krogh and Lindhard, The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 30. 1913. — Lindhard, The Journ. of Physiol. (Proceedings) June 6. 1914.

dieser Methode ausgeführt worden sind. Von Luftvolumfehlern infolge der Berechnung der Kontraktion wegen des respiratorischen Stoffwechsels kann man in dieser Verbindung absehen; aber auch bei noch so sicheren Bestimmungen der Residualluft und des „schädlichen Raumes“ wird dennoch immer ein kleiner Fehler des Minutenvolums, von der Luftvolumbestimmung herrührend, vorkommen. Die gefundene Luftmenge war nämlich nur in den Lungen vorhanden bis zu Anfang der letzten Exspiration; als diese schloss, war in den Lungen nur noch die Residualluft übrig. Während der Zeitdauer der letzten Exspiration wird also die Luftmenge um das an der Kurve ermessene Volum vermindert, und auch wenn diese Exspiration sehr schnell ausgeführt wird, wird wegen des hier angedeuteten Verhältnisses unzweifelhaft ein messbarer Fehler an der direkten Bestimmung des Minutenvolums entstehen. Wie gross dieser Fehler sein wird, lässt sich dagegen sehr schwer sagen, und es ist kaum möglich, ihn mit einiger Sicherheit zu korrigieren. Man muss zugeben, dass er vorliegt, und dass er die Neigung hat, die gefundenen Werte sowohl des Minutenvolums als der Sauerstoffaufnahme zu gross zu machen; für die endgültige Bestimmung des Minutenvolums ist er doch aus Gründen, auf die wir späterhin zurückkommen werden, ohne praktische Bedeutung.

Mittels der Luftanalysen, der in den Lungen während des Versuches eingeschlossenen Luftmenge und der Versuchsdauer lassen sich Minutenvolum und Sauerstoffaufnahme berechnen, wenn der Absorptionskoeffizient des Stickoxyduls im Blut bekannt ist. Folgendes Beispiel veranschaulicht das Verfahren:

7. April 1914. J. L. Arbeitsversuch.

	Luftprobe I %	Luftprobe II %	Luftprobe I korrigiert %	Differenz %
CO_2	4,47	7,09	—	—
O_2	17,45	12,45	18,65	6,11
N_2O	14,27	12,53	15,19	2,66
N_2O	36,19	32,07	—	—
			Mittlere N_2O-Spannung	
N_2	63,81	67,93	13,40	

Versuchsdauer 4,7 Sekunden. Luftvolum, an der Kurve gemessen, 3,58 — 1,90 = 1,68.

Alveolare Residualluft bei Arbeit 1,40. Gesamtvolum 3,08 Liter woraus

$$\text{Minutenvolum } \frac{3{,}08 \cdot 2{,}66 \cdot 100 \cdot 60 \cdot 97}{0{,}43 \cdot 100 \cdot 13{,}40 \cdot 4{,}7 \cdot 100} = 17{,}6 \text{ Liter und}$$

$$\text{Sauerstoffaufnahme } \frac{3{,}08 \cdot 6{,}11 \cdot 60}{100 \cdot 4{,}7} = 2405 \text{ ccm}$$

reduziert (0°, 766 mm, Trockenheit) 2110 ccm.

Die gefundenen Werte des Minutenvolums und der Sauerstoffaufnahme geben uns direkt den sehr wichtigen Aufschluss, wieviel Sauerstoff das Blut pro Liter aufgenommen hat; d. h., da man davon ausgehen kann, dass das Arterienblut gesättigt war, wieviel Sauerstoff das Blut während seiner Passage durch die Kapillaren abgegeben hat. Der berechnete Wert ist jedoch nur ein Durchschnittswert, indem er von dem gemischten venösen Blut gilt, wie dieses im rechten Herzen zusammengesetzt ist. Inwiefern die Zusammensetzung auch in den zentralen, venösen Reservoirs dieselbe ist, wissen wir nicht; aber die auffällige Konstanz, welche die Versuche in betreff der Ausnutzung aufweisen, deuten entweder darauf, dass die Blutmischung auch hier dieselbe ist, oder darauf, dass der Zufluss von den beiden Hohlvenen und dem Sinus coronarius in einer bestimmten, gesetzmässigen Weise vonstatten geht, die sich der Versuchstechnik wegen nicht qualitativ ändert (dass die Zusammensetzung des Venenblutes sich einer fehlerhaften Versuchstechnik wegen ändern kann, werden wir später zu besprechen haben).

Wie der respiratorische Quotient ein Ausdruck der Summe der stattfindenden Verbrennungsprozesse ist und vom Umsatz in jedem einzelnen Organe nichts besagt, so ist also auch die Ausnutzung des Sauerstoffes des Blutes ein Ausdruck des gesamten Sauerstoffbedarfs des Organismus und besagt nichts von der Ausnutzung in den einzelnen Kapillargebieten. Wenn die Ausnutzung in verschiedenen Organen eine verschiedene ist, wie es sich aller Wahrscheinlichkeit nach verhält, so ist damit die Möglichkeit von qualitativen Änderungen des Blutes im rechten Herzen gegeben, indem die Vasomotoren imstande sein werden, ein oder mehrere Kapillargebiete momentan zu öffnen oder zu sperren. Da man natürlicherweise nicht die Zusammensetzung des Venenblutes in irgendwelcher zufälligen, von äusseren Eingriffen hervorgerufenen, augenblicklichen Situation kennen zu lernen wünscht, sondern die Zusammensetzung, die das Venenblut annehmbar bei dem betreffenden Individuum in

ruhiger, sitzender Stellung, bei Arbeit, kurz: bei den gegebenen Versuchsbedingungen, von äusseren Einflüssen, Versuchstechnik usw. unabhängig, haben muss, so muss man sich möglichst der Ausschaltung solcher Einflüsse auf das Resultat versichern. So muss man namentlich, was die Versuchstechnik betrifft, auf zwei Dinge aufmerksam sein. Man muss erstens darauf achtgeben, dass das mechanische Verhältnis der Respiration qualitativ nicht in nennenswertem Grade verändert wird, weder in der Vorperiode noch während des Versuches; demnächst muss man den Einfluss der Vasomotoren zu eliminieren suchen, was dadurch geschieht, dass man den Versuch kurz macht. Bekanntlich ist der Übergang zwischen den kleinen Arterien und den eigentlichen Kapillaren das wichtigste Gebiet der Vasomotoren, während vasomotorische Veränderungen der Venen in betreff der Blutverteilung wahrscheinlich eine untergeordnete, wenn überhaupt eine Rolle spielen. Da der Blutstrom in den Venen langsamer ist als in den Arterien, wird man stets sicher gehen, wenn man die Schlussfolgerungen von den gefundenen Zahlen aus in betreff der Ausnutzung von der Bedingung abhängig macht, dass der Versuch einschliesslich der Vorperiode in kürzerer Zeit als einem halben Kreislauf beendigt sein soll. Ist diese Bedingung nun erfüllbar? Man kennt die Dauer des Kreislaufes nicht genau, und die Zeit wird recht verschieden angegeben; man darf aber dennoch sicherlich nach dem, was uns vorliegt, mit einer Umlaufsgeschwindigkeit von nicht unter 40 Sekunden rechnen, und da es bei unserer Versuchstechnik leicht sein wird, Ruheversuche in 15—18 Sekunden auszuführen, werden diese Versuche also keine Schwierigkeiten bereiten; anders verhält es sich mit den Arbeitsversuchen. Bei Muskelarbeit ist die Geschwindigkeit des Blutstromes sehr stark gesteigert, wie viel, weiss man nicht; es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass ein Kreislauf bei der schwersten Arbeit in 10 Sekunden beendigt sein wird, und wenn das der Fall ist, kann die oben aufgestellte Bedingung nicht erfüllt werden; es wird sogar einer trainierten Versuchsperson und einem geübten Experimentator schwer fallen, die gesamte Versuchsdauer unter 6 Sekunden hinabzubringen. Man muss sich indessen erinnern, dass die Zusammensetzung des Venenblutes bei Versuchen bei der allerschwersten Arbeit — nur unter diesen Verhältnissen sind Schwierigkeiten der hier besprochenen Art denkbar — in erster Reihe durch das Blut von den arbeitenden Muskelgruppen bestimmt ist, und dies wird kaum in nennenswertem

Grade die Zusammensetzung ändern können, solange die Arbeit konstant bleibt und Ermüdung ausgeschlossen werden kann. Man kann daher sicherlich davon ausgehen, dass die Methode auch bei Versuchen mit schwerer Muskelarbeit Genüge leisten wird. Dass der Versuch bei Arbeit noch weniger als bei Ruhe länger als einen ganzen Kreislauf dauern darf, ist selbstverständlich; das wird aber auch unter keinen Umständen notwendig sein.

Wenn der ganze Versuch in kürzerer Zeit als einem halben Kreislauf beendigt ist, und wenn die Mechanik der Respiration sich während des Versuches nicht qualitativ verändert hat, ist es berechtigt, in betreff der Ausnutzung des Sauerstoffes des Blutes aus den durch den Versuch gefundenen Zahlen Schlüsse zu ziehen.

Diese Zahlen besagen indessen noch nichts über das Minutenvolum; es gilt hier, wie oben bemerkt, in betreff der Ausnutzung, dass es die Grösse der untersuchten Funktion unter den gegebenen Versuchsbedingungen, von allen fremden Einflüssen, Versuchstechnik, zufälligen, nervösen Störungen usw. abgesehen, ist, die man kennen zu lernen wünscht. Wenn von der Ausnutzung die Rede ist, wird man also aus den Versuchen Schlüsse folgern dürfen, falls das vom rechten Herzen in die Lungen strömende Blut durch die Versuchstechnik nicht qualitativ verändert worden ist. Wenn aber von dem Minutenvolum die Rede ist, muss ferner der Anspruch erhoben werden, dass die Versuchstechnik auch nicht quantitativ auf den Blutstrom vom rechten Herzen einwirkt, und diese Bedingung wird durch die hier beschriebene Versuchstechnik nicht erfüllt und wird gewiss überhaupt nie erfüllt werden, solange man mit Methoden arbeitet, welche Vermischung eines fremden Gases in der Lungenluft im Laufe von wenig Sekunden erfordern. Jede Inspiration, welche tiefer ist als die, an welche das betreffende Individuum unter den vorliegenden Versuchsbedingungen gewöhnt ist, bedingt eine gesteigerte Aspiration von Venenblut in den Thoraxraum, namentlich wenn sie zugleich schneller ist als gewöhnlich. Dies ist unvermeidbar. Krogh und Lindhard haben gezeigt[1]), dass drei Respirationen von mindestens 1 Liter Tiefe erforderlich sind, um Stickoxydul vollständig mit der Lungenluft zu vermischen; wendet man nur zwei Respirationen an, müssen diese 2—3 Liter tief sein. Vielleicht kann man auch bei oberflächlicheren Respirationen eine vollständige Ver-

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 110. 1912.

mischung erzielen; es werden dann aber so viele erforderlich sein, dass man leicht die oben aufgestellte Hauptforderung verletzt, dass der Versuch in kürzerer Zeit als einem halben Kreislauf beendigt sein soll. Gewöhnlich werden drei Respirationen von gegen 2 Liter Tiefe angewandt, und diese Technik wird also den Kreislauf steigern, um wieviel, das hängt teilweise davon ab, wie schnell die Respirationen ausgeführt werden, teilweise davon, wieviel Anstrengung sie der betreffenden Versuchsperson kosten, was wiederum von der Lungenkapazität der betreffenden Person abhängt, und schliesslich beruht es auf unbekannten, individuellen Verhältnissen. Bei einigen Individuen wird sich trotz sehr günstigen Lungenraumverhältnissen bei forzierter Respiration immer der Kreislauf sehr beträchtlich steigern, bei einigen Individuen findet das nur statt, solange sie ungeübt sind, bei anderen immer; andererseits können geübte Individuen drei tiefe Respirationen ausführen, ohne dass der Blutstrom in bedeutendem Grade vermehrt wird. Wie weiss man nun, ob der Kreislauf in einem gegebenen Versuche gesteigert war oder nicht, und bejahenden Falles, um wieviel? Dies geht — unter Voraussetzung der konstanten Zusammensetzung des Venenblutes — aus der Sauerstoffaufnahme während des Versuches hervor. Es ist durch sehr zahlreiche Versuche dargetan worden, dass der respiratorische Stoffwechsel eine recht konstante Funktion ist; sowohl Kohlensäureausscheidung als Sauerstoffaufnahme ergeben sich bei demselben Individuum und bei denselben Versuchsbedingungen als von Tag zu Tag sehr wenig schwankend [1]), und dieser Stoffwechsel ist auch in anderer Weise konstant; man wird dieselben Werte der CO_2-Ausscheidung, wie der O_2-Aufnahme erhalten, es sei, dass man die Versuche über 1 Stunde, über 10 Minuten oder über 2 Minuten erstreckt, ja gar wenn die Versuche an einer einzelnen Respiration angestellt werden [2]). Beschränkt man sich auf weniger als eine ganze Respiration, ändern sich die Verhältnisse, sowohl was den Sauerstoff als was die Kohlensäure betrifft; es lässt sich aber dartun, dass die Änderungen, was den Sauerstoff betrifft — und dies eben interessiert uns in dieser

1) Tigerstedt und Sondén, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 6. 1895. — Lindhard, Meddelelser om Grønland Bd. 44 S. 77. 1910. — Lindhard, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 26 S. 221. 1912.

2) Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 375. 1913. — Krogh and Lindhard, The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 117. 1913.

Verbindung — auf Änderungen der Geschwindigkeit des Blutstromes beruhen. Hieraus folgt, dass, wenn die Grundlage des respiratorischen Stoffwechsels, d. h. die Zusammensetzung des Venenblutes, während des Versuches nicht qualitativ geändert worden ist, die im Versuche gefundene Sauerstoffaufnahme ein Mass für die quantitative Änderung des Kreislaufes infolge der Versuchstechnik abgeben wird. Die Konsequenz dieser Betrachtung ist wiederum, dass man, wenn man die gewöhnliche Sauerstoffaufnahme des Versuchsindividuums unter den gegebenen Versuchsbedingungen kennt, das wirkliche Minutenvolum unter diesen Verhältnissen finden kann, indem man die direkt bestimmte Zahl mit

$$\frac{\text{gewöhnliche Sauerstoffaufnahme pro Minute}}{\text{Sauerstoffaufnahme pro Minute während des Kreislaufversuches}}$$

dividiert. Solange es sich nur um einen einzelnen Versuch handelt, kann man nur hoffen, dass die Reduktionsbedingungen vorhanden sind; wenn aber von Versuchsreihen die Rede ist, lässt sich, wie wir unten sehen werden, für ihre Berechtigung ein Wahrscheinlichkeitsbeweis liefern.

Tabelle I (S. 268) enthält einige Beispiele von der Wirkung der Reduktion. Betrachtet man die Versuchsreihe mit Herrn X., die sechs Versuche umfasst, welche bei Lichtbadbehandlung nach einer vorhergehenden, weniger regelmässigen, einleitenden Reihe ausgeführt wurden, findet man für das direkt gemessene Minutenvolum durchschnittlich 9,9 Liter mit einer Schwankung von 8,9 %; die durchschnittliche Sauerstoffaufnahme beträgt 535 ccm und schwankt um 6,2 %; die Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut beträgt 54 ccm und schwankt nur um 4,3 %. Dass zwei variierende Reihen, wenn man sie kombiniert, eine bedeutend gleichmässigere Reihe ergeben, ist als ein Anzeichen davon zu betrachten, dass die Schwankungen auf gemeinschaftlicher Ursache beruhen, was wiederum heisst, dass sie von quantitativen Änderungen des Blutstromes herrühren müssen, da die Stickoxydulaufnahme nicht durch qualitative Veränderungen des Blutstromes, d. h. durch Zusammensetzung des Venenblutes, beeinflusst wird. Die konstante Ausnutzung deutet mit grosser Sicherheit darauf hin, dass die qualitative Zusammensetzung des Blutes dieselbe oder doch annäherungsweise dieselbe war in allen Versuchen; es ist ferner wahrscheinlich, dass die konstante Zusammensetzung dem Versuchsindividuum bei den gegebenen Bedingungen eigen war, indem ein systematischer Fehler der Ausnutzung nur schwerlich mit den recht bedeutenden Unterschieden

Tabelle I.

Datum	Minutenvolum direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Min. ccm	Pulsfrequenz	Minutenvolum auf gewöhnl. Sauerstoffaufnahme reduziert	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Anmerkungen
Herr X. 1912.								
11. Mai	11,35	576	(280)	—	5,5	—	50,8	Bei Lichtbehandlung nach weniger ruhiger Vorperiode
13. „	10,3	574	280	76	5,0	66	55,7	
15. „	10,45	535	287	75	5,6	75	51,2	
17. „	9,05	486	269	—	5,0	—	53,8	
20. „	9,5	535	305	—	5,4	—	56,3	
29. „	8,9	503	288	68	5,1	75	56,5	
Mittel	9,9	535	286	—	5,3	—	54	
Frau M. 1912.								
4. Okt.	6,4	287	(170) [1]	59	3,8	64	44,9	
7. „	8,35	324		64	4,4	68,5	38,8	
10. „	7,25	279		58	4,4	76	38,5	
19. „	6,7	269		54	4,2	78	40,2	
21. „	6,2	232		60	4,55	76	37,4	
27. Nov.	6,9	262		52	4,5	86	38,0	
Mittel	7,0	275,5	—	58	4,3	75	39,6	
J. L. 1913.								
20. Okt.	5,85	276	258	58	5,5	94	47,2	

1) Die eingeklammerten Stoffwechselzahlen bedeuten hier wie in allen folgenden Tabellen, dass der Stoffwechsel nicht in unmittelbarem Anschluss an den Kreislaufversuch bestimmt wurde. Die betreffenden Zahlen sind — und dies ist in der Regel der Fall — entweder Durchschnittszahlen von mehreren Versuchen oder — wie in Versuch vom 11. Mai in dieser Tabelle — dem zunächst liegenden Versuche entlehnt. In einzelnen Fällen wurde — wie aus dem Text zur betreffenden Tabelle ersichtlich — abgeschätzt.

zwischen den direkt gefundenen Zahlen vereinbar ist. Daher könnte natürlicherweise ein Minutenvolum von 9,9 Liter sehr gut das tatsächliche Minutenvolum des Herrn X. bei Ruhe sein. An 5 von den 6 Versuchstagen wurden indessen Respirationsversuche angestellt unmittelbar vor oder nach den Kreislaufbestimmungen; es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die Sauerstoffaufnahme der betreffenden Versuchsperson bei Ruhe, sitzend, 286 ccm pro Minute im Durchschnitt beträgt. Daraus ergibt sich also, dass der Blutstrom des Herrn X. während der Kreislaufversuche vermehrt war. Ist nun die oben ausgesprochene Vermutung, dass das Venenblut während dieser Versuche eine annäherungsweise konstante Zusammensetzung hatte, richtig, so wird es berechtigt sein, eine Proportionalität zwischen Sauerstoffaufnahme und Minutenvolum anzunehmen, und das Minutenvolum von Herrn X. bei Ruhe, sitzend, 11 Uhr vormittags ist also $9{,}9 \cdot \frac{286}{535} = 5{,}3$ Liter. Führt man die Rechnung für jeden einzelnen Versuch aus, wie es die Tabelle darstellt, findet man eine Schwankung der Reihe von 4,6 %; also bei Kombination der beiden ersten Reihen, d. h. der in den Kreislaufversuchen direkt gefundenen Zahlen, mit den Sauerstoffzahlen aus den Respirationsversuchen, welche Zahlen ganz unabhängig von den ersteren mittels einer anderen Versuchsanordnung erhalten wurden, finden wir, dass der Variationskoeffizient der Reihe der direkt gefundenen Minutenvolumina bis auf die Hälfte sinkt. Der Variationskoeffizient der reduzierten Minutenvolumina ist praktisch derselbe wie der der Ausnutzung. Hiermit ist die Berechtigung der Reduktion zwar nicht bewiesen, aber die Wahrscheinlichkeit dafür, dass der innere Zusammenhang zwischen den Versuchen auf einer Kette von Zufällen beruhen sollte, ist sicherlich sehr klein. Dieselbe Betrachtung wie oben lässt sich in betreff der Versuche mit Frau M. durchführen. In beiden Fällen sind die Reduktionen recht bedeutend, was bei Herrn X. wahrscheinlich auf einer verhältnismässig geringen Übung beruht; darauf deutet jedenfalls die relativ regelmässige Abnahme der direkt gefundenen Werte des Minutenvolums; bei Frau M. liegt der Grund in ihrer kleinen Vitalkapazität.

Dass die Versuche indessen auch so ausgeführt werden können, dass die Reduktion verhältnismässig gering wird, das zeigt der angeführte Demonstrationsversuch mit J. L. Der Versuch ging in der Weise vor sich, dass der Dreiweghahn zur einen Seite mit der Auf-

stellung für den Kreislaufversuch, zur anderen Seite mit einer Aufstellung für Stoffwechselbestimmung verbunden wurde, während das gewöhnliche Mundstück an der dritten Röhre des Hahns angebracht war. Nach einer angemessenen Vorperiode, während welcher die Versuchsperson ruhig da sass und durch das Mundstück respirierte, begann ein Respirationsversuch von 10 Minuten, der auf ein gegebenes Signal dadurch unterbrochen wurde, dass die Versuchsperson den Hahn zu dem kleinen Spirometer drehte und in gewöhnlicher Weise einen Kreislaufversuch anstellte. Man kann sich mittels Pulszählungen und indem man die Ventilation Minute um Minute abliest, versichern, dass der Versuch regelmässig verläuft, und man hat dann die beste Garantie dafür, dass der im Respirationsversuch gefundene Stoffwechsel auch der dem Kreislaufversuche entsprechende ist. Wie man sieht, beträgt die Reduktion in diesem Falle nur 7 % der Sauerstoffaufnahme.

Wenn die Reduktion berechtigt ist, und dafür muss man sie betrachten, wenn die Versuchsmethode überhaupt anwendbar sein soll, so bietet sie ausser dem Vorteil, dass sie das tatsächliche Minutenvolum ergibt, zugleich verschiedene andere Vorteile dar, indem eine ganze Reihe von Versuchsfehlern, praktisch gesprochen, eliminiert werden, weil diese Fehlerquellen in demselben Grade das Minutenvolum wie die Sauerstoffaufnahme betreffen, z. B.:

Fehler am Minutenvolum infolge einer Vermehrung des Blutstromes während des Versuches,

Fehler am Minutenvolum infolge von Fehlern an der Versuchsdauer, entweder von Messfehlern oder auf einem irrtümlichen Werte des „schädlichen Raumes“ beruhenden Fehlern,

Fehler am Minutenvolum infolge von einer irrtümlichen Bestimmung des Luftvolums, von Fehlern der Residualluftbestimmung herrührend oder auch von Fehlern, die dadurch enstanden sind, dass die Versuchsperson nicht bis zur Residualluft exspiriert. Ferner Fehler an der exspirierten Luftmenge, wie Messfehler oder der früher erwähnte Fehler, der von dem Umstand herrührt, dass die letzte Exspiration nicht momentan vor sich geht.

Die Reduktion ist also berechtigt, wenn man davon ausgehen darf, dass die Zusammensetzung des Venenblutes durch die Versuchstechnik nicht geändert worden ist; wenn diese Voraussetzung nicht Stich hält, ist der Versuch auch nicht zur Bestimmung der Aus-

nutzung anwendbar, und die ganze Methode hat dann, insoweit ich erachten kann, nur ein sehr bedingtes Interesse.

Wenn Franz Müller[1]) die Reduktion mit der Bemerkung abtun zu können glaubt, dass „die Verbrennungsprozesse im Körper wohl kaum in so nahen Beziehungen zu den Faktoren stehen, welche die Grösse des Herzschlagvolumens (!) bestimmen", so ist eine weitere Widerlegung nicht erforderlich. Wie man die Versuche auch anlegt und ausführt, so wird das Resultat stets irgendeine Zahl sein; die gewonnenen Zahlen werden aber von sehr verschiedenem Werte sein können. Wenn Franz Müller eine Zahl für das Minutenvolum bei Arbeit angibt, ohne gleichzeitig mitzuteilen, wie gross die Sauerstoffaufnahme im Versuche war, und wie gross der Sauerstoffverbrauch der betreffenden Versuchsperson bei einer Arbeit der in Frage stehenden Art und Grösse ist, so hat eine solche Zahl für die Beurteilung der Kreislaufverhältnisse in dem behandelten Falle keine Bedeutung.

Der Umstand, dass in gewissen Fällen eine sehr geübte Versuchsperson imstande ist, die unvermeidbare Vermehrung des Blutstromes auf ein Minimum hinabzubringen, darf indessen nicht zu Bemühungen auffordern, in dieser Richtung das Möglichste erzielen zu wollen. Man wird ohne Zweifel die besten und zuverlässigsten Resultate gewinnen, wenn man so wenig wie möglich die Aufmerksamkeit des Versuchsindividuums auf die Respiration hinleitet. Am besten ersucht man die Versuchsperson nur ein für allemal, drei tiefe Respirationen (also nicht maximale Respirationen) zu machen, die dritte Respiration auf dem halben Wege zu unterbrechen und darauf, ohne weder zu drücken, noch zu saugen, noch anderswie angespannt da zu sitzen, das Signal zur fortgesetzten Exspiration abzuwarten. Letztere braucht nicht in demselben Moment, in dem das Signal gegeben wird, zu beginnen; wenn sie aber beginnt, soll sie so schnell wie möglich beendigt werden. Nur wenn die direkte Beobachtung der Versuchsperson oder das Resultat der Versuche zeigt oder es wahrscheinlich macht, dass gegen diese Regeln gesündigt wird, muss man eingreifen, um die manifesten oder annehmbaren Fehler zu korrigieren.

Es hat sich nämlich gezeigt, dass eine Änderung des gewöhnlichen Respirationstypus in der Vorperiode Fehler in den Versuchen

1) l. c. S. 6—7 (Sonderdruck).

Tabelle II.

Datum	Minutenvolum direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Min. ccm	Pulsfrequenz	Minutenvolum auf gewöhnl. Sauerstoffaufnahme reduziert	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Anmerkungen
K. A. H. 1913.								
6. Dez.	15,0	606	(270)	64	6,7	—	40,5	Rein thorakale Respiration in der Vorperiode.
6. „	9,35	467		62	5,4	—	50,0	Rein abdominale Respiration in der Vorperiode.
J. L. 1913.								
2. Dez.	5,2	332	(260)	68	4,1	—	50,0	Thorakale Respiration.
2. „	5,2	372		70	3,6	—	71,3	Abdominale Respiration.
8. „	4,6	282		66	4,25	—	61,3	Abdominale Respiration.
8. „	7,1	281		66	6,6	—	39,6	Thorakale Respiration.
27. „	7,2	354	(250)	57	5,1	—	49,2	Abdominale Respiration.
27. „	7,8	275		57	7,1	—	35,1	Thorakale Respiration.
29. „	6,0	290		55	5,2	—	48,4	Thorakale Respiration.
29. „	6,3	280		57	5,6	—	44,5	Abdominale Respiration.
W. M. B. 1912.								
12. Aug.	6,8	318	(220)	72	4,7	65	46,8	Gewöhnlicher Ruheversuch, 2 h 30 '.
12. „	7,65	289		81	5,8	72	37,8	Versuch 10 Sek. nach 1 Min. forzierter Respiration.
J. L. 1914.								
9. Jan.	5,5	218	241	57	6,1	—	39,6	Sehr starkes Pressen gegen den geschlossenen Hahn während des Versuches.
9. „	6,7	300		58	5,4	—	45,0	Saugen während des Versuches.
10. „	7,85	368	(241)	58	5.1	—	47,0	Stärkeres Saugen während des Versuches.
10. „	6,0	215		58	6,7	=	35,8	Sehr starkes Pressen.

mit sich führen kann, ferner dass eine gespannte Stellung im Versuche ähnliche Unannehmlichkeiten bewirken kann.

Die meisten Menschen werden unter gewöhnlichen Verhältnissen einen gemischten Respirationstypus darbieten, halb abdominal, halb kostal, und dieser Typus wird sich nicht wesentlich ändern, weil die Respirationen etwas tiefer gemacht werden als gewöhnlich. Verlangt man dagegen eine maximale Inspiration, so wird sich der Typus oft ändern, und zwar gewöhnlich in der Richtung der rein kostalen Inspiration; eine maximale, rein abdominale Inspiration wird auch demjenigen, der mit dem Mechanismus der Respiration bekannt ist, ohne bewusste Anstrengungen in dieser Richtung schwer fallen. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, werde ich nur anführen, dass die verschiedenen Respirationstypen in verschiedener Weise die Druckverhältnisse sowohl in der Brust- als in der Bauchhöhle ändern, und die in Tabelle II (S. 272) angeführten Versuche zeigen, dass solche mechanischen Änderungen Kreislaufveränderungen bedingen.

Wie man aus den Versuchen mit K. A. H. und J. L. sieht, kann der Kreislauf sich mit dem Respirationstypus ganz bedeutend ändern, und die Veränderungen gehen in der Hauptsache in der Richtung, dass die Ausnutzung bei thorakaler Respiration anscheinend schlecht, bei abdominaler Respiration anscheinend besser als gewöhnlich zu werden scheint. Der Grund dafür muss, da die Dauer der Versuche geringer ist als ein halber Kreislauf, sicherlich eine veränderte Blutmischung in den zentralen venösen Reservoirs sein, die von den geänderten Druckverhältnissen hervorgerufen worden ist; daraus geht wieder mit grosser Sicherheit hervor, dass das Blut in den peripheren Gefässen eine verschiedene Zusammensetzung hat und erst in den grossen Venenstämmen gemischt wird. Man muss also bei Kreislaufversuchen darauf acht geben, dass die Versuchsperson die Respiration nicht stark in einseitiger Richtung abändert. Fehlern der Grösse, wie sie in diesen Versuchen vorkommen, wird man jedoch im allgemeinen nicht ausgesetzt sein, da es nicht ohne besondere Übung möglich ist, die Respiration so stark in einer bestimmten Richtung zu forzieren, wie die betreffende Versuchsperson es — demonstrandi causa — bei dieser Gelegenheit getan hat. Übrigens haben sich bei J. L. auch andere, wahrscheinlich nervöse Einflüsse geltend gemacht, was unter anderem daraus hervorgeht, dass die letzten Versuche einen kleinen Ausschlag in von den übrigen entgegengesetzter Richtung geben.

Die beiden Versuche mit W. M. B. zeigen, wie der Kreislauf durch eine forzierte und länger als einen Kreislauf hindurch fortgesetzte Respiration beeinflusst wird.

Das Minutenvolum vermehrt sich, und die Ausnutzung wird infolgedessen weniger gut. Vielleicht kommt doch auch in Betracht, dass die stark forzierte Respiration, wie oben erwähnt, so gut wie immer mehr oder minder rein thorakal ist. Die verminderte Sauerstoffaufnahme zeigt, dass der vermehrte Kreislauf von mechanischen Verhältnissen herrühren muss; wäre er eine Folge der vermehrten Respirationsarbeit, so würde, wie aus den später mitzuteilenden Arbeitsversuchen hervorgehen wird, die Ausnutzung grösser sein als bei Ruhe.

Wenn Boothby[1]) annimmt, dass fehlende Apnoe nach forzierter Respiration von einem herabgesetzten Kreislauf herrühren kann, so ist dieser Schluss offenbar verfrüht. Es handelt sich in meinem Falle eben um dieselbe Versuchsperson wie bei Boothby. Dass letzterer die Kreislaufvermehrung nicht hat nachweisen können, kommt wahrscheinlich daher, dass es ihm an Übung in Kreislaufbestimmungen fehlt.

In den bisher besprochenen Versuchen hat sich der Kreislauf infolge von Eingriffen in den normalen Respirationsmechanimus in der Vorperiode geändert; aber auch während des Versuches selbst wird es möglich sein, auf mechanischem Wege anomale Kreislaufverhältnisse hervorzubringen, wie die letzten Versuche mit J. L. zeigen. Es wurden bei diesen Versuchen in der Respirationszeit selbst bzw. starker, exspiratorischer Druck und inspiratorisches Saugen bei geschlossenem Hahn ausgeführt. Die Vorperiode ist in allen Versuchen die gleiche, drei tiefe, gewöhnliche Respirationen. Die Versuche zeigen, dass der Blutstrom durch die Lungen bei gesteigertem intrapulmonalem Druck geringer ist, als wenn der intrapulmonale Druck vermindert ist. Zugleich sieht man, dass die Zusammensetzung des Venenblutes in den beiden Fällen verschieden ist, indem die Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut viel geringer ist beim Druck als beim Saugen. Den die veränderte Blutzuströmung bedingenden Mechanismus in allen Einzelheiten klarzulegen, ist kaum möglich unter diesen komplizierten Verhältnissen, wo die Druckveränderungen gleichzeitig sowohl die Brust- als die Bauchhöhle betreffen; für den

1) The Journ. of Physiol. vol. 44 p. 328. 1912—1913.

gegenwärtigen Zweck genügt es doch, die Wirkung zu kennen. So grosse Fehler wie die in der Tabelle vorkommenden wird man indessen nie unter gewöhnlichen Verhältnissen vorfinden; auch diese Versuche sind Demonstrationsversuche. Der Hahn war nicht mit Manometer versehen, man kann aber mit Sicherheit davon ausgehen, dass während der Druckversuche in den Lungen ein Überdruck von mindestens 100 mm Hg und ein etwas kleinerer (wahrscheinlich ca. 60 mm Hg) Unterdruck in den anderen Organen vorhanden war.

Es ist selbstverständlich, dass in allen Versuchen, wo es sicher oder wenigstens sehr wahrscheinlich ist, dass die Zusammensetzung des Venenblutes sich geändert hat, die Berechtigung zur Reduktion der gefundenen Werte des Minutenvolums auf Normalstoffwechsel fehlt; wenn nichtsdestoweniger die reduzierten Minutenvolumina bei allen Versuchen in Tabelle II angeführt sind, so liegt das darin, dass diese Zahlen weit besser als die direkt gefundenen die Grösse der Fehler veranschaulichen.

Krogh und Lindhard[1]) haben gezeigt, dass bei einem Versuchsindividuum mit langsamer Respiration und deutlichen exspiratorischen Pausen die Sauerstoffaufnahme während der exspiratorischen Pause ungefähr der durchschnittlichen Sauerstoffaufnahme gleich ist. Es könnte somit nahe liegen, zu versuchen, bei einem solchen Individuum die Sauerstoffaufnahme mittels derselben Versuchstechnik wie im Kreislaufversuch zu bestimmen, indem man also zu Ende einer normalen Exspiration eine Probe der Alveolarluft entnimmt; nach einer Pause von ungefähr 10 Sekunden exspiriert man bis zur Residualluft und entnimmt eine neue Alveolarluftprobe. Die Berechnung des Versuches geschieht wie die Berechnung des Kreislaufversuches. Dieses Verfahren ist auch sehr wohl anwendbar, aber die Bestimmung wird unsicher, indem es sich zeigt, dass auch mässige Druckschwankungen während des Versuches in hohem Grade störend auf das Resultat wirken.

J. L. 16. Dezember 1913.

Sauerstoffaufnahme pro Minute ccm	
253	Versuchsdauer 12,0 Sekunden.
165	„ 12,7 „
	Mässiges Pressen gegen den Hahn.
261	Gewöhnlicher Versuch 10 Minuten.

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 59 S. 260. 1914.

19. Dezember 1913.

Sauerstoffaufnahme pro Minute ccm	
254	Versuchsdauer 10,7 Sekunden.
254	Gewöhnlicher Versuch 10 Minuten.
179	Versuchsdauer 11,15 Sekunden. Mässiges Pressen gegen den Hahn.

Diese Stoffwechselbestimmung ist also an und für sich ohne Interesse; die angeführten Versuche zeigen aber, mit den Versuchen von Tabelle II verglichen, dass die stärkere Aspiration von Venenblut in die zentralen Venen, die von den tiefen Respirationen in der Vorperiode des Kreislaufversuches herrührt, bedingt, dass der Kreislauf viel weniger von den Druckschwankungen in den Lungen beeinflusst wird, als es der Fall sein würde, wenn die Respiration in der Vorperiode einen gewöhnlichen Charakter hätte. Es wird also kein Vorteil sein, die tiefe Respiration im Kreislaufversuche zu vermeiden; man wird, indem man die Luft in den Lungen mit der Spirometerluft mittels der gewöhnlichen Respirationen vermischt, nur riskieren, dass unwillkürliche Druckschwankungen die Resultate beeinflussen, was sie kaum werden tun können, wenn der Kreislaufversuch mit der gewöhnlichen Technik ausgeführt wird, da man davon ausgehen darf, dass unwillkürliche Druckschwankungen nicht 20, allerhöchstens 30 mm Hg übertreffen werden. Wenn die tiefen Respirationen normalen Charakter haben, können die von ihnen verursachten quantitativen Veränderungen des Kreislaufes in der eben angeführten Weise korrigiert werden.

Ich habe im Vorhergehenden eine Reihe Fehlerquellen angeführt, die sowohl die „äussere“ als die „innere“ Technik der Kreislaufversuche betreffen, und habe zugleich angegeben, wie man die Fehler am besten vermeidet, oder wie man ihren Einfluss auf ein solches Minimum reduzieren kann, dass sie ohne praktische Bedeutung für die Resultate sind. Es erübrigt noch, eine Reihe Fehler oder vielmehr Schwierigkeiten bei der Methode zu besprechen, gegen die es ungleich schwerer ist, sich zu schützen. Dies sind die nervösen Störungen des normalen Kreislaufes, die bei irgendwelcher etwas ungewöhnlichen Veranlassung bei Personen eintreten können, welche zum Mangel an vasomotorischem Gleichgewicht neigen. Ausserdem sollen gewisse, vorübergehende, vasomotorische Schwan-

Tabelle III.

Datum	Versuchsdauer Sek.	Eingeschlossenes Luftvolum Liter	Minutenvolum direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Min. ccm	Pulsfrequenz	Minutenvolum auf gewöhnl. Sauerstoffaufnahme reduziert	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Anmerkungen
	J. J. 1913.								
13. Aug.	—	—	6,95	349		57	5,9	50,2	Nach 10 Min. Stillsitzens. Der Ruhestoffwechsel 297 ist der mittlere Wert von zehn Versuchen.
13. „	—	—	7,7	300		58	7,6	39,0	10 Min. später.
14. „	—	—	7,0	339		58	6,1	48,5	Nach 10 Min. Stillsitzens.
14. „	—	—	7,65	295	(297)	56	7,7	38,5	10 Min. später.
16. „	—	—	9,5	361		62	7,8	38,0	Nach 3 Min. Stillsitzens.
16. „	—	—	7,95	324		66	7,3	40,8	10 Min. später. Die hohe Pulsfrequenz rührt von psychischen Ursachen her.
16. „	—	—	9,4	350		58	8,0	37,2	10 Min. später.
16. „	—	—	7,3	272		57	8,0	37,3	10 Min. später.
	J. L. 1914.								
5. Jan.	12,3	3,64	6,5	258		62	6,05	39,7	Hatte vor dem ersten Versuch 3 Min. gesessen. Versuch mit 10 Min. Zwischenraum.
5. „	11,9	3,29	5,85	262		69	5,35	44,8	
5. „	12,1	3,52	5,8	266	(240)	67	5,2	45,9	
5. „	11,8	3,44	6,9	264		61—67	6,3	38,3	Der Puls sehr unruhig.
5. „	11,7	3,51	5,1	264		63	4,6	51,8	
7. „	12,15	3,54	6,8	318		56	5,1	46,8	Hatte vor dem ersten Versuch 3 Min. gesessen. Versuch mit ungefähr 15 Min. Zwischenraum.
7. „	11,75	3,53	6,2	281		58	5,3	45,3	
7. „	11,6	3,48	6,9	263		58	6,3	38,1	
7. „	12,25	3,82	7,3	270	(240)	58	6,5	37,0	
7. „	11,95	3,55	7,3	278		60	6,3	38,1	Der Puls zwischen den späteren Versuchen sehr schwer zu beruhigen.

kungen infolge von geänderten, äusseren Bedingungen, wie körperliche Stellungsveränderungen usw. erwähnt werden. Letztere sind natürlicherweise, wenn man erst darauf aufmerksam wird, viel weniger gefährlich als erstere.

Versuche, welche diese Verhältnisse veranschaulichen, finden sich in Tabelle III (S. 277) aufgeführt.

Der erste Teil der Tabelle umfasst eine Reihe Versuche mit J. J., welche zeigen, dass bei Übergang von stehender in die sitzende Stellung eine vasomotorische Wellenbewegung stattfindet, die sich dadurch zu erkennen gibt, dass das Minutenvolum nach 10—12 Minuten Stillsitzens ein Minimum erreicht, um sich darauf im Laufe von wenig Minuten auf ein konstantes Niveau zu erheben. Solche vasomotorischen Reaktionen bilden gewiss die Regel; sie verlaufen bei verschiedenen Individuen in verschiedener Zeit und lassen sich mit Sicherheit kaum nachweisen ausser bei sehr ruhigen und sehr geübten Versuchspersonen. Es wird daher notwendig sein, bei Untersuchungen über den Einfluss der Stellungsänderungen auf das Minutenvolum immer mit Doppelbestimmungen zu arbeiten und dieselbe Zeit von der Stellungsänderung bis zum Versuch an einem Tag wie an dem anderen verlaufen zu lassen und regelmässig zwischen den Stellungen im ersten und im zweiten Versuch abzuwechseln. So bin ich bisher bei derart Untersuchungen verfahren[1]). Durch Doppelbestimmungen, die zu verschiedenen Zeiten nach der Stellungsänderung vorgenommen sind, wird man jedenfalls in einigen Fällen imstande sein, solche Schwankungen nachzuweisen und über sie hinwegzukommen.

Die späteren Versuche der Tabelle III bilden eine Reihe von Bestimmungen, die mit J. L. ausgeführt wurden und dadurch von besonderem Interesse sind, dass die betreffende Versuchsperson sich zu der Zeit in labilem nervösen Gleichgewicht befand.

Diese Versuche wurden angestellt, um zu untersuchen, wie gleichmässig eine geübte Versuchsperson eine Reihe von Bestimmungen vornehmen kann. Der erste Versuch an jedem Versuchstag wurde nach ca. 3 Minuten Stillsitzens angestellt (die Versuchsperson hatte sich doch längere Zeit im voraus recht ruhig verhalten; namentlich gilt dies von dem ersten Versuchstag); die folgenden Versuche mit 10—15 Minuten, in einem einzelnen Falle 20 Minuten Zwischenraum, in dem die Versuchsperson die sitzende Stellung unverändert

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 365. 1913.

bewahrte, bis die Versuchsreihe abgeschlossen war. Man kann somit davon ausgehen, dass der Stoffwechsel während der Versuchsperiode konstant war. Wenn dies der Fall war, und wenn man die Respirationen in der Vorperiode in einer solchen Weise ausführt, dass der Kreislauf so wenig wie möglich gesteigert wird, und dafür sorgt, dass die Dauer der Versuche überall dieselbe ist, so soll die direkt gemessene Sauerstoffaufnahme in sämtlichen Versuchen die gleiche sein ohne Rücksicht darauf, ob das Minutenvolum schwankt oder nicht, und man hat also an diesen Zahlen einen Maassstab für die grössere oder geringere Gleichmässigkeit der Versuchstechnik. Die Tabelle zeigt, dass die Technik in den fünf ersten, zusammengehörenden Versuchen eine so grosse Gleichmässigkeit besitzt, wie man sie überhaupt zu erzielen erwarten kann; das Minutenvolum schwankt aber sogar recht bedeutend. In dem ersten Versuch ist die Versuchsperson noch nicht ganz in Ruhe gekommen; das Minutenvolum ist grösser als gewöhnlich; die beiden folgenden Versuche ergeben dagegen Normalwerte des Minutenvolums. Es trat nun nach dem ersten Versuch ein kleinerer Unfall ein, der die Versuchsreihe zu unterbrechen drohte, und obschon alles schnell wieder in Ordnung gebracht wurde, war die Ruhe der Versuchsperson gestört und liess sich nicht wiederherstellen. In dem vierten Versuch ist der Puls unregelmässig und der Kreislauf stark vermehrt. In dem fünften Versuch ist der Puls wieder in Ruhe, aber das Minutenvolum zeigt eine bedeutende negative Schwankung. Die Versuchsperson hat also bei den beiden letzten Versuchen zwar die Versuchstechnik, nicht aber die eigenen Vasomotoren beherrschen können. Die folgende Reihe glückte ebensowenig, was die Beschaffung einer Serie von gleich grossen Minutenvolumina betrifft. Auch an diesem Versuchstag war die Technik untadelhaft, wenn man davon absieht, dass die Respiration in der Vorperiode des ersten Versuches etwas unbeherrscht war; die Versuchsperson konnte aber ihre nervöse Unruhe nicht beherrschen; auf zwei normale Resultate folgen in den drei letzten Versuchen viel zu hohe Werte. Es dauerte zwischen diesen Versuchen sehr lange, ehe der Puls regelmässig wurde, weshalb die Zeit zwischen den Versuchen länger ausgedehnt werden musste als am ersten Versuchstag.

Bei diesen rein nervösen Kreislaufstörungen ist die Ausnutzung des Sauerstoffes des Blutes natürlicherweise dem Minutenvolum umgekehrt proportional.

Unter Verhältnissen, wie den hier dargestellten, wird das betreffende Individuum als Versuchsobjekt unbrauchbar sein, eben mit Ausnahme des Falles, wo es sich um die Veranschaulichung der Wirkungen von nervösen Kreislaufstörungen handelt. Wenn von einer Versuchsperson die Rede ist, welche die Versuchstechnik so sicher beherrscht wie J. L., und deren Kreislaufverhältnisse von früheren Versuchen her bekannt ist, kann die Feststellung der nervösen Unregelmässigkeiten keine unüberwindlichen Schwierigkeiten bereiten; hat man aber mit zufälligen Versuchsindividuen zu tun, wird das Resultat eines einzelnen Versuches sicherlich in vielen Fällen von sehr wenig Wert sein. Von einer allgemeinen Beobachtung und Schätzung des Versuchsindividuums abgesehen, hat man sehr wenig Anhalt, wenn es sich um die Feststellung von nervösen Störungen der hier besprochenen Art handelt. Man ist fast ausschliesslich auf das Verhalten des Pulses hingewiesen. Nun braucht die Pulsfrequenz, wie Krogh[1]) gezeigt hat, zum Minutenvolum in keinem bestimmten Verhältnis zu stehen, und ein frequenter Puls bedeutet daher nicht dasselbe wie ein grosses Minutenvolum, ein Verhältnis, das man auch in mehreren Versuchen der Tabelle VI in gegenwärtigem Aufsatz deutlich ausgesprochen finden wird. Ist aber die Pulsfrequenz unmittelbar vor einem Versuch wesentlich höher, als sie bei der betreffenden Versuchsperson bei Ruhe zu sein pflegt, und zwar namentlich wenn der Puls unregelmässig oder vielmehr von Minute zu Minute abwechselnd ist, so muss man auf nervöse Störungen gefasst sein, die das Resultat des Versuches beeinflussen können. Andererseits kann ein ganz langsamer und innerhalb der einzelnen Minute regelmässiger Puls wie bei J. L. in den zuletzt angeführten Versuchen sehr wohl mit recht bedeutenden nervösen Kreislaufstörungen verbunden sein.

Ich habe in einigen Fällen den Radialpuls vor, während und nach dem Versuch registriert; die gewonnenen Resultate forderten aber nicht zur Fortsetzung dieser Registrierung auf; sie geben keine Aufschlüsse, die nicht mit derselben Sicherheit auf klinischem Wege könnten gewonnen werden, und sie führen andererseits unzweifelhaft Unannehmlichkeiten mit sich. Die Versuchsperson empfindet es als einen Zwang, mit angespanntem Sphygmographen dasitzen zu sollen, wodurch die ganze Stellung leicht unfrei wird; es wird daher so-

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 37 S. 126. 1912.

wohl der Versuchsperson als des Experimentators wegen vorzuziehen sein, sich mit einer klinischen Pulszählung zu begnügen.

Nervöse, durch die Versuche oder durch die von diesen hervorgerufene Situation verursachte Kreislaufstörungen wird man bei sorgfältiger Beobachtung sowohl der Versuchsperson als des Verlaufes der Versuche in Verbindung mit einer sorgfältigen Analyse der Versuchsresultate oft entdecken und abschätzen können. Wie man gegebenenfalls solche Komplikationen soll vermeiden können, lässt sich nicht durch Regeln angeben; es lässt sich nur im allgemeinen sagen, dass während der Versuche Ruhe herrschen soll; es dürfen in den Räumen, wo die Versuche stattfinden, nicht gut andere Personen zugegen sein als das Versuchsindividuum und der Experimentator, eventuell auch ein Assistent; die „psychische Atmosphäre" soll so stillstehend sein wie möglich. Man darf sich nur im Notfalle auf einen einzelnen Versuch verlassen; wenn es sich um zufällige Versuchsindividuen handelt, muss man über eine Reihe von fünf bis sechs an verschiedenen Tagen ausgeführten Versuchen verfügen. Misslingt ein Versuch, so darf man ihn gewöhnlich nicht gleich wiederholen, sondern muss bis zum nächsten Versuchstermin warten; ein Ersatzversuch wird nämlich sehr oft misslingen, weil die Versuchsperson sich namentlich bei einer solchen Gelegenheit leicht veranlasst findet, sich Mühe zu geben, und das ist in betreff der Resultate das allerschlimmste. Die Versuchsperson soll im Gegenteil so automatisch wie möglich handeln.

Die erforderliche Apparatur ist an anderen Orten ausführlich beschrieben [1]) und kann deshalb hier übergangen werden; dagegen werde ich auf den folgenden Seiten die Ausführung der Versuche ganz kurz darstellen.

Ausführung der Versuche.

Ein Ruheversuch gestaltet sich in der Praxis in folgender Weise:

Die Versuchsperson sitzt ungefähr 15 Minuten vor dem Versuche in bequemer Stellung ruhig da. Unmittelbar vor dem Versuche wird der Puls 1 Minute gezählt. Die Versuchsperson bringt sodann das unmittelbar vor dem Gesicht an einem Metallhahn hängende Mundstück im Munde an und setzt die Nasenklemme auf, indem sie die

1) Krogh, Abderhalden's Handb. d. biochem. Arbeitsmethoden S. 513. Berlin 1914. — Krogh und Lindhard, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 100. 1912.

ganze Zeit hindurch jede starke oder plötzliche Bewegung vermeidet. Nach 1—2 Minuten, während welcher Zeit die wegen der Bewegung unvermeidbare Acceleration der Herz- und Respirationsfrequenz annehmbar verlaufen ist, setzt Experimentator das Kymographion und die Zeitregistrierung in Gang und gibt der Versuchsperson ein Signal, und diese dreht dann zu Ende einer gewöhnlichen Exspiration den Hahn zum Spirometer um und macht aus letzterem drei tiefe Respirationen, bei Personen mit kleiner Vitalkapazität in der Regel gegen 2 Liter tief, bei Personen mit grosser Vitalkapazität 2—3 Liter tief. Unmittelbar nach der letzten Inspiration wird ungefähr 1 Liter schnell und markiert exspiriert, worauf der Hahn geschlossen und der Alveolarluft die erste Probe entnommen wird. Die Versuchsperson hält nun den Atem ruhig ungefähr 10 Sekunden an und macht darauf auf Signal des Experimentators so schnell wie möglich eine maximale Ausatmung, worauf der Hahn zur Atmosphäre gedreht und der Alveolarluft die zweite Probe entnommen wird. Damit letzterer Prozess die Versuchsperson nicht mehr als notwendig stören soll, wird die Luftprobe am besten an der Seite des Hahnes entnommen, die gegen das Spirometer kehrt. Geübte Versuchspersonen lässt man den Hahn selbst handhaben; bei ungeübten dreht Experimentator am besten den Hahn selbst. — Die Luftmischung im Spirometer kann beim Ruheversuch in allen Fällen dieselbe sein, wenn man erst Zimmerluft bis an die Marke 2 Liter einlässt und darauf 1 Liter N_2O zusetzt, so wird, da der „schädliche Raum“ des Spirometers ca. 0,5 Liter beträgt, die Mischung ungefähr 28—29 N_2O enthalten. Wenn diese Mischung mit der Luftmenge verdünnt wird, die sich in der Gleichgewichtsstellung in den Lungen findet, kann man immer versichert sein, dass der Stickoxydulprozentsatz der Alveolarluft nicht 20 % übertreffen wird, was der Verbrennungsanalysen wegen vorzuziehen sein wird.

Die gewöhnliche Sauerstoffaufnahme bei Ruhe wird in einem Respirationsversuch in der Weise bestimmt, dass die Exspirationsluft gemessen und analysiert wird, während die Zusammensetzung der Inspirationsluft (Zimmerluft) auf Grund zahlreicher, im Laufe der Jahre angestellter Analysen als konstant betrachtet werden kann. Die Versuchsperson sitzt wie beim Kreislaufversuch, jedoch mit dem Unterschied, dass sie die Arme auf dem Tisch ruhen lässt und das Gesicht gegen die Respirationsmaske stützt. Nach einer tüchtigen Durchluftung von Leitungen und Gasuhr beginnt der 10—20 Minuten

und nie weniger als 10 Minuten dauernde Respirationsversuch. Während des Versuches wird der Exspirationsluft kontinuierlich über Quecksilber Probe entnommen.

Der Respirationsversuch findet in der Regel statt in unmittelbarem Anschluss an die Kreislaufbestimmung; nur wenn der Ruhestoffwechsel der betreffenden Versuchsperson aus anderen Versuchen wohlbekannt ist, kann man sich damit begnügen, ab und zu festzustellen, dass das gewöhnliche Niveau unverändert geblieben ist. Die in gegenwärtigem Aufsatz besprochenen Versuche sind zwischen 11 und 12 Uhr vorm. ca. 3 Stunden nach einer leichten Morgenmahlzeit angestellt. Die einzelnen vorfallenden Ausnahmen werden wir gelegentlich besprechen.

Die Arbeitsversuche fanden statt mittels des von Krogh[1]) angegebenen Fahrrad-Ergometers. Die Apparate zur Kreislaufbestimmung waren auf einem unmittelbar vor der Lenkstange des Fahrrades angebrachten hohen Tisch aufgestellt; der Metallhahn war an einem beweglichen eisernen Arm von der Wand aus angebracht und durch „Harmonika"-Schläuche mit dem Spirometer verbunden, so dass die Versuchsperson den Kopf frei bewegen konnte. Die Rezipienten waren auf einer hölzernen Platte über der Lenkstange des Fahrrades angebracht; die Verbindung mit dem Hahn war mittels eines kurzen, aber beweglichen Gummischlauches zustandegebracht; die Rezipienten waren stets evakuiert. Zur gewöhnlichen Mischung im Spirometer wurde während der Arbeitsversuche immer ca. 1/4 Liter Sauerstoff gesetzt, ein wenig mehr oder etwas weniger je nach der Grösse der Arbeit.

An dem beweglichen eisernen Arm war auch das Respirationsventil mit Mundstück aufgehängt; das Ventil war durch einen 25 mm weiten Schlauch mit einem Mischungsbehälter verbunden, der ca. 4 Liter fasste und von dem wiederum ein Schlauch von ähnlichen Dimensionen zur Gasuhr führte. Sowohl Mischungsbehälter als Gasuhr waren auf einem Tisch der Versuchsperson so nahe wie möglich angebracht, damit die Schlauchverbindungen so kurz wie möglich sein könnten. Zwischen die beiden Behälter war eine T-Röhre eingeschaltet, durch welche der Exspirationsluft während des Versuches kontinuierlich Proben entnommen wurden. Die Gasuhr war ein auf 0,5 cbm pro Minute kalibriertes Gasometer. Sicherheitshalber prüfte

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 375. 1913.

ich sie auf einen intermittierenden Luftstrom hin, indem ich sie mit einem grossen Spirometer verband, das überlastet wurde, und aus dem ich in einer Minute durch wechselweises Öffnen und Schliessen des Hahnes 100 Liter Luft mit einer „Frequenz" von 30 durch die Uhr senden konnte. Es zeigte sich bei dieser Probe, dass das Gasometer richtige Resultate ergab. — Vom Respirationsventil führte ein dünner Schlauch nach einer Schreibkapsel, die die Respirationen an einem Kymographion registrierte, an dessen Trommel ausserdem die Umdrehungen des Ergometers registriert wurden, indem ein Kontakt für je 100 Umdrehungen den Strom zu einem Schreibmagneten schloss; an derselben Trommel wurde ferner die Kurve des Kreislaufversuches aufgezeichnet, und schliesslich wurde hier mittels eines Jaquet'schen Chronographen die Zeit registriert.

Die Pulszählung fand entweder direkt statt wie bei den Ruheversuchen oder mittels eines Bowle'schen Stethoskopen. Die direkte Pulszählung war nicht immer möglich, und es fehlt daher die Pulszählung in einigen Versuchen, wo man nicht auf anderweitige Zählung vorbereitet war. Wo der Puls direkt gezählt worden ist, handelt es sich immer um kurze Perioden, oft nur um 10 Sekunden, weil es in der Regel der Versuchsperson schwer fällt, bei strenger Arbeit unwillkürliche Zuckungen der Armmuskeln zu vermeiden, wodurch natürlicherweise die Zählung unterbrochen wird. Eine Zählung in so kurzen Perioden wird bis auf einen gewissen Grad mangelhaft, doch darf man sicherlich darauf rechnen, dass man nicht mehr als einen Pulsschlag fehlzählen kann, was, wenn die Pulszahl pro Minute angegeben wird, also einen Fehler von $\pm$ 6 involvieren wird. Wenn der Puls mittels eines Stethoskopes gezählt wurde, waren die Perioden länger, $^1/_2$—2 Minuten. Die Aufnahmescheibe des Stethoskopes war mittels eines elastischen Bandes über dem Apex cordis angebracht, in dem die Versuchsperson mit entblösstem Oberkörper arbeitete; von da aus führte ein Gummischlauch, der derart aufgehängt war, dass ein Gleiten nicht stattfinden konnte, durch das Schlüsselloch in ein benachbartes Zimmer. Der Schlauch war hier mit dem oberen Ende eines binaurikularen Stethoskopes verbunden. Observator konnte von diesem Platz aus die Herzaktion deutlich vernehmen, ohne von dem Geräusch des Ergometers gestört zu werden.

Der Versuch fand dann in folgender Weise statt: Nachdem das Ergometer belastet worden war, nahm die Versuchsperson Platz, und nachdem darauf der Strom durch die Magnete geschlossen und

eventuell nachdem die Füsse an den Pedalen festgespannt worden waren, begann sie das Ergometer zu treten. Sie brachte dann das Mundstück des Respirationsventiles an und setzte die Nasenklemme auf. Der Versuch wurde entweder in einem von der Versuchsperson selbst gewählten Tempo oder mit einer vom Experimentator nach orientierender Zählung an der Uhr angegebenen Geschwindigkeit ausgeführt. Indem nun dieses Tempo möglichst innegehalten wurde, wurde der Widerstand reguliert, so dass der Zeiger des Ergometers beim 0-Strich stand. Wenn diese verschiedenen Vorgänge beendigt waren, meistens im Laufe von 3—5 Minuten, waren auch der Mischungsbehälter und das Gasometer des Respirationsapparates gründlich mit Exspirationsluft durchspült, und der Respirationsversuch konnte beginnen. Eine Stoppuhr wurde in Gang gesetzt, und gleichzeitig wurde die Gasuhr abgelesen, worauf der Proberezipient geöffnet wurde. Der Versuch dauerte 5 oder 4 Minuten; in ein paar Fällen, wo die Ventilation besonders kräftig war, und wo die Versuchsperson daher trotz der weiten Röhren in der Exspirationsleitung Widerstand zu fühlen beginnen konnte, wurde der Versuch auf 3 Minuten verkürzt. Mitten unter dem Versuch wurde die Zeit für zwei mal hundert Achsendrehungen registriert und während desselben Zeitraumes auch die Respirationsfrequenz. Zu Ende des Versuches wurde die Gasuhr im Gang abgelesen, indem die Stoppuhr ausser Gang gesetzt wurde; darauf hörte die Probeentnahme auf. Der Versuchsperson wurden nun Nasenklemme und Mundstück abgenommen, und während sie fortwährend das Ergometer in demselben Takt trat, wurde der Puls in einer der angeführten Weisen gezählt. Darauf wurde das Respirationsventil zur Seite geschoben und der Metallhahn vor die Versuchsperson hingeschoben, welche nun wieder Mundstück und Nasenklemme anbrachte. Die Rezipienten wurden an ihren Platz gebracht und mit dem Hahn verbunden. Die Schreibapparate für Arbeit und Respiration wurden von der Trommel weggedreht und das Kymographion auf schnellen Gang eingestellt. Sobald dies alles in Ordnung gebracht war, fand der Kreislaufversuch in gewöhnlicher Weise statt, indem die Versuchsperson selbst den Hahn mit der rechten Hand handhabte und sich mit der linken auf die Lenkstange stützte. Es wurden zwei sehr tiefe Respirationen gemacht; nach der zweiten Inspiration wurde in gewöhnlicher Weise ungefähr 1 Liter exspiriert, worauf die erste Luftprobe entnommen wurde. Unmittelbar darauf erfolgte die maximale Exspiration und die letzte Luftprobe-

entnahme, so dass die Versuchsdauer gewöhnlich zwischen 4 und 6 Sekunden betrug.

Die Genauigkeit des Kreislaufversuches ist unzweifelhaft die gleiche im Arbeitsversuch wie im Ruheversuch, vielleicht mit der Ausnahme, dass es einer weniger geübten Versuchsperson gelegentlich schwer fallen kann, genau bis zur Residualluft zu exspirieren. Derartige Fehler werden sich jedoch nur an den direkt gefundenen Zahlen offenbaren; sie werden, praktisch gesprochen, durch die Reduktion verschwinden. Andererseits werden alle derartigen, von unnatürlicher Respiration u. dgl. herrührenden Fehler bei den Arbeitsversuchen nicht vorkommen, wo einfach zu einer Abänderung der Respiration keine Zeit ist; diese muss rein automatisch vonstatten gehen, sonst misslingt der Versuch.

Was den Respirationsversuch betrifft, so besteht dagegen ein Unterschied zwischen den Versuchen bei Ruhe und bei Arbeit, indem das Ablesen der Gasuhr beim Arbeitsversuch weniger genau ist. Die Genauigkeit der Ablesung an der Gasuhr ist im Ruheversuch $\pm$ 0,5 Liter, bei mässiger Arbeit kann sie zu $\pm$ 1,0 Liter und bei starker Arbeit, wenn die Respiration sehr kräftig ist, zu $\pm$ 1,5 Liter angesetzt werden. Die Respirationsfrequenz, die also nur während eines kürzeren Zwischenraumes gewöhnlich nicht über 1 Minute lang gezählt wurde, gilt mit einer Genauigkeit von $\pm$ 0,5 pro Minute; sie hat sich bei den geübten Versuchspersonen, von denen hier die Rede ist, als konstant ergeben, wenn sie ausnahmsweise während desselben Versuches mehrmals mit einigen Minuten Zwischenraum gezählt wurde.

Was die Arbeit betrifft, so kann die Zeit von 100 Umdrehungen mit einer Genauigkeit von 0,1 Sekunde gemessen werden. Die Arbeit wurde, wie erwähnt, während des Versuches nur einmal registriert, ganz ausnahmsweise zweimal; der Zeiger ist aber so genau wie möglich auf dem 0-Strich gehalten. Dies gelang in den allermeisten Fällen überaus gut; in einigen Fällen ist es schwerer, wenn es der Versuchsperson entweder mangelhafter Übung wegen oder weil sie nicht aufgelegt ist, schwer fällt, einen bestimmten Takt zu halten. In dem Falle wurde dafür gesorgt, dass während der Versuche das Tempo gehalten wurde; zwischen den Versuchen konnte es etwas schwanken, die Abweichungen waren jedoch nie gross. Es ist indessen nicht möglich, mit Bestimmtheit die Grösse der etwaigen Verschiedenheiten der Arbeit während des Respirations-

versuches und des Kreislaufversuches anzugeben. Die Frage ist insofern ohne praktische Bedeutung, als das Minutenvolum in allen Fällen auf den beim Respirationsversuch gefundenen Stoffwechsel bezogen ist.

Versuchsresultate.

A. Ruheversuche.

Das Material besteht ausser den in den Tabellen I—III mitgeteilten Versuchen aus 135 Ruheversuchen mit sieben Versuchspersonen, fünf Männern und zwei Frauen. Da die Kreislaufverhältnisse bei der Mehrzahl davon aus früheren Versuchen bekannt sind, fand ich mich nicht veranlasst, längere Reihen von Normalversuchen zu liefern, und habe mich im Gegenteil bemüht, die Versuchsbedingungen abzuändern, um dadurch die Ursachen der Schwankungen des Minutenvolums so allseitig wie möglich klarlegen zu können.

In einer früheren Arbeit[1]) fand ich als Resultat von 112 Versuchen mit zehn Personen, sechs Männern und vier Frauen, dass bei gesunden Menschen in sitzender Stellung in Ruhe das Verhältnis $\frac{\text{Sauerstoffaufnahme}}{\text{Minutenvolum}}$ konstant oder allenfalls annäherungsweise konstant ist, mit anderen Worten, dass das Minutenvolum eine Funktion des respiratorischen Stoffwechsels ist. Man kann mit der notwendigen Reservation dieses Gesetz in konkrete Zahlen umsetzen und findet dann, dass einer Sauerstoffaufnahme von 200 ccm pro Minute ein Minutenvolum von etwa 3,6 Liter entspricht. Ich habe ferner darauf aufmerksam gemacht, dass der Ausnutzungskoeffizient, d. h. das Verhältnis zwischen der vom Blute während der Passage durch die Kapillaren abgegebenen Sauerstoffmenge und der Sauerstoffkapazität des Blutes in dem obengenannten Material ungefähr 0,30 beträgt und bei Frauen ein wenig grösser ist als bei Männern. Diese Regel hat sich durch die übrigens nicht vielen Ruheversuche bestätigt, die ich später Gelegenheit hatte anzustellen; sie hat sich ferner bestätigt durch eine Reihe von Untersuchungen an einem Patienten mit angeborenem Herzfehler und hat dadurch eine etwas grössere Tragweite erhalten.

(Tabelle IV siehe auf S. 288.)

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 94. 1913.

Tabelle IV.

Datum	Minutenvolum direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Minute ccm	Pulsfrequenz	Minutenvolum auf gewöhnliche Sauerstoffaufnahme reduziert	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen
J. E. (Mb. coeruleus). 1913.									
24. April	2,28	293	220	—	1,71	—	128,7	0,39	Sauerstoffkapazität 333 ccm pro Liter.
25. „	2,66	252	230	101	2,43	24	94,8	0,285	
25. „	2,72	271	220	100	2,21	22	99,6	0,30	
26. „	1,57	267	250	93	1,47	16	170,0	0,51	
28. „	2,23	242	225	92	2,07	22,5	108,5	0,33	
28. „	3,41	272	200	82	2,51	31	79,8	0,24	
29. „	1,47	215	200	96	1,37	14	146,5	0,44	
30. „	1,78	256	240	92	1,67	18	144,0	0,43	
30. „	2,45	228	210	94	2,26	24	93,0	0,28	
30. „	1,96	213	200	86	1,84	21	108,7	0,33	
17. Mai	1,61	237	220	88	1,49	17	147,0	0,44	
17. „	1,77	218	200	84	1,62	19	123,2	0,37	
Mittel . . .	—	—	—	—	1,89	20	120,6	0,36	

Es handelt sich um einen Patienten mit Mb. coeruleus[1]), bei dem man annehmen muss, dass nur ein Teil des Blutes aus dem rechten Herzen die Lungen passiert, während ein anderer Teil durch einen offenstehenden Ductus Botalli oder ein offenstehendes Foramen ovale direkt in den arteriellen Kreislauf eintritt. Patient war eine intelligente Person, die recht schnell die Technik der Versuche beherrschen lernte. Den direkten Bestimmungen des Minutenvolums[2]) und der Sauerstoffaufnahme haften daher kaum grössere Fehler an, als man sie gewöhnlich bei gesunden Individuen trifft. Von dem aus diesen Zahlen berechneten Ausnutzungskoeffizienten gilt natürlicherweise dasselbe. Er ist, wie aus den Tabellen ersichtlich, 0,36 und weicht also nicht mehr vom Durchschnitt ab als einzelne der in den früheren Versuchen veröffentlichten. Übrigens ist die Zahl unzweifelhaft etwas zu hoch, da die Sauerstoffaufnahme bei mehreren Versuchen höher war als der tatsächliche Ruhestoffwechsel. Was diesen Versuchen ein besonderes Interesse verleiht, ist der Umstand, dass die Sauerstoffkapazität des Patienten 333 ccm pro Liter betrug; da nämlich die gesteigerte Sauerstoffkapazität als eine Akkomodation des Organimus an die mangelhaften Kreislaufverhältnisse betrachtet werden muss, zeigen die Versuche, dass die Kompensation in einem solchen Umfang stattfindet, dass der normale Ausnutzungskoeffizient aufrecht erhalten wird, und dies deutet wiederum darauf, dass wir keinem zufälligen Versuchsresultat gegenüberstehen, sondern, dass der gefundene Ausnutzungskoeffizient tatsächlich eine der physiologischen „Konstanten" des Organismus ist.

Die übrigen Kolumnen der Tabelle sind mit Ausnahme der Pulsfrequenz nicht in demselben Grade zuverlässig wie die besprochenen. Es ergaben sich nämlich bei dieser Versuchsperson besondere Schwierigkeiten in betreff der Stoffwechselbestimmung, indem es sehr schwer war, es innerhalb der zur Verfügung stehenden Zeit — ungefähr ein paar Stunden — zu konstanten Werten der Sauerstoffaufnahme zu bringen. Der Patient fuhr mit der Strassenbahn vom Krankenhaus zum Laboratorium, hatte wohl im ganzen ein paar hundert Meter

1) Der Patient ist mir gütigst von der Abteilung A des Reichshospitals zur Untersuchung überlassen worden; ich spreche der Abteilung hier meinen besten Dank aus.

2) Der Ausdruck „Minutenvolum" gilt in diesem Falle nur von der Menge Blut, die in einer Minute durch die Lungen passiert. Es ist also nicht dieselbe Menge wie die in derselben Zeit durch eine Herzhälfte passierende.

zu gehen. Er ging immer sehr langsam und vorsichtig, dennoch war er jeden Tag bei der Ankunft im Laboratorium sehr stark dyspnoeisch und cyanotisch und musste mindestens 15—20 Minuten still sitzen, bevor von Versuchen irgendwelcher Art die Rede sein konnte. Die Stoffwechselversuche ergaben nun mehrmals unerwartete Resultate, und es zeigte sich dann, wenn man näher auf die Ursachen einging, dass die Sauerstoffaufnahme eine Funktion der zwischen der Ankunft im Laboratorium und dem Versuch verlaufenen Zeit war, wie untenstehende Zahlen dies veranschaulichen:

J. E.

15. Mai:	Sauerstoffaufnahme	$10^h\ 55'$		$11^h\ 40'$
		243		204
16. Mai:	Sauerstoffaufnahme	$10^h\ 35'$	$11^h\ 05'$	$11^h\ 40'$
		251	207	195

Am 16. Mai fiel also die Sauerstoffaufnahme pro Minute im Laufe von 65 Minuten um nicht weniger als 22,3 %, und zwar nachdem Patient vor den Versuchen so lange still gesessen hatte, dass der Stoffwechsel bei normalen Personen konstant sein würde. Da gegen die Versuchstechnik dieser Versuche nichts einzuwenden ist, kann ich mir keine andere Erklärung dieser Erscheinung vorstellen, als dass die Sauerstoffaufnahme bei Arbeit, auch bei so leichter Arbeit wie der hier in Frage stehenden, nicht imstande ist, mit dem Verbrauch gleichen Schritt zu halten, und dass daher das Hämoglobin in grösserer Ausdehnung reduziert wird als bei Ruhe, und um so stärker je länger die Arbeit dauert. Wenn Patient wieder in Ruhe kommt, wird von neuem eine Anhäufung von Sauerstoff im Hämoglobin beginnen, indem die Sauerstoffaufnahme jetzt den Verbrauch übertreffen wird. Da es sich indessen gezeigt hat, dass nur eine sehr kleine Arbeit vonnöten ist, um einen Ausschlag nach entgegengesetzter Seite hin zu ergeben, kann der Überschuss bei Ruhe nur gering sein, und es muss daher eine verhältnismässig lange Zeit verstreichen, bevor die ganze Blutmenge wieder bis aufs gewöhnliche Niveau gesättigt werden kann. Mittels der beiden angeführten Versuchsreihen sowie einiger Einzelbestimmungen interpolierte ich auf eine ungefähre Sauerstoffaufnahme zu den Zeiten des Versuches und reduzierte darauf die direkt gefundenen Minutenvolumina mittels dieser Zahlen. Ein solches Verfahren ist natürlicherweise nicht wenig unsicher; es ist aber doch wahrscheinlich, dass die Durchschnittszahlen von der Wahrheit nicht weit abliegen. Das reduzierte

Minutenvolum ist durchschnittlich 1,9 Liter, also ungefähr halb so gross, wie unter normalen Verhältnissen zu erwarten wäre, indem der Sauerstoffaufnahme des Patienten bei Ruhe, die annehmbar ca. 200 ccm betragen müsste, ein Minutenvolum von 3,6 Liter entsprechen sollte; aber diese Verminderung entspricht recht genau der Vermehrung der Hämoglobinmenge, die gerade das mechanische Missverhältnis kompensieren und somit die normale Ausnutzung aufrecht erhalten wird. Ist das durchschnittliche Minutenvolum richtig, so gilt dasselbe natürlicherweise von dem Durchschnittsschlagvolum; die einzelnen Zahlen werden dagegen in beiden Kolumnen von den tatsächlichen Verhältnissen etwas abweichen können, wahrscheinlicherweise jedoch nicht über 10 %. Falls die hier ausgesprochenen Betrachtungen richtig sind, wird man sich also mittels der angeführten Normalwerte eine Vorstellung und gar eine recht zuverlässige Vorstellung von der Grösse des Minutenvolums bei einem Patienten mit einem Leiden der hier besprochenen Art bilden können, wenn man die Sauerstoffkapazität des betreffenden Individuums kennt.

Man kann es gewiss von dem vorliegenden Material aus als festgestellt betrachten, dass der respiratorische Stoffwechsel ein auf die Grösse des Minutenvolums den entscheidenden Einfluss ausübendes Moment ist; aber damit ist das Verhältnis zwischen diesen beiden Funktionen natürlicherweise nicht erklärt. Um womöglich darüber Klarheit zu gewinnen, in welchen Weisen das Minutenvolum zum Schwanken gebracht werden kann, stellte ich eine Reihe von Kreislaufbestimmungen nach verschiedenen experimentellen Eingriffen, teils physikalischer, teils chemischer Natur an.

Verschiedene von diesen Versuchen sind bereits veröffentlicht worden, wie eine Versuchsreihe, welche die Schwankungen des Minutenvolums infolge von Stellungsänderungen beleuchtet[1]). Als Resultat von 148 mit sieben gesunden Versuchspersonen, vier Männern und drei Frauen, fand ich, dass das Minutenvolum in stehender Stellung kleiner ist als in sitzender Stellung, ferner dass es in liegender Stellung bei Männern ungefähr unverändert ist, während es bei Frauen stark vergrössert ist. Krogh und Lindhard[2]) haben eine Reihe von Versuchen mitgeteilt, bei denen die Versuchsperson auf dem Fahrrad-Ergometer sass; für die eine dieser Ver-

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 395. 1913.
2) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 123. 1912.

suchspersonen, nämlich J. L., liegen ausserdem Versuche in stehender Stellung vor, aus denen hervorgeht, dass das Minutenvolum in dieser Stellung grösser ist als in der sitzenden Stellung auf dem Ergometer. Der Ursachen dieser Schwankungen, die nicht auf Stoffwechselveränderungen beruhen können, gibt es gewiss mehrere. Teils ist sicherlich, wie in der oben zitierten Abhandlung besprochen, von rein statischen Wirkungen die Rede, sowohl in der stehenden Stellung wie in der sitzenden Stellung auf dem Ergometer, und teils, und zwar namentlich muss es sich um vasomotorische Veränderungen handeln. Diese sind allerdings nicht direkt sichtbar wie in mehreren der folgenden experimentellen Eingriffe, sind aber doch unzweifelhaft vorhanden und in verschiedener Weise von recht eingreifender Bedeutung, indem ihre Wirkungen sowohl am Blutdruck wie an der Temperatur und an der Leukozytenzahl nachgewiesen werden können. Eine Veränderung des Kalibers der grösseren Arterien wegen Stellungsveränderungen lässt sich durch Oliver's Arteriometer direkt nachweisen[1]). Auf klinische Messungen angewandt, ergibt dieses Instrument, wie ich früher hervorgehoben habe, eine Schwankung von 2—4 %[2]). An zwei von meinen Versuchspersonen mass ich das Kaliber der Arteria radialis mit folgendem Resultat:

Frau M. 17. April 1914. A. radialis dextra.

s. 1,2	r. 1,6	s. 1,1.
1,3	1,65	

J. J. 28. April 1914. A. radialis dextra.

s. 2,14	r. 2,0	s. 2,21.

Jede der angeführten Zahlen ist eine Mittelzahl von zwei bis vier Einzelbestimmungen; zwischen der Stellungsveränderung und der Messung verliefen 10—12 Minuten. Infolge der oben zitierten Arbeit beträgt das Minutenvolum der besprochenen Versuchspersonen:

s. Frau M. 3,7 Liter, J. J. 5,35 Liter
r. Frau M. 4,3 Liter, J. J. 5,3 Liter.

Es ist kaum zulässig, die Resultate von den Arterienmessungen direkt auf die Kreislaufbestimmungen zu übertragen; dazu ist die Arteriometrie zu wenig durchgearbeitet, aber die angeführten Messungen zeigen, dass die Gefässe auf Stellungsveränderungen

1) Pulse Gauging. London 1895.
2) Meddelelser om Grønland Bd. 44 S. 57.

reagieren, und dass die Reaktion individuell sowohl an Art wie an Ausdehnung schwanken kann, und sie machen es wahrscheinlich, dass Veränderungen dieser Art auf die Grösse des Minutenvolums einwirken.

Ich untersuchte ferner die Wirkung starker Bogenlichtbäder auf das Minutenvolum [1]). Bei diesem Eingriff ist die Wirkung auf die Gefässe evident. Das Lichtbad erzeugt eine kräftige, periphere Gefässerweiterung. Als Ergebnis von 229 Versuchen mit sieben gesunden Versuchspersonen meinte ich feststellen zu können, dass eine periphere Gefässerweiterung an und für sich immer ein vergrössertes Minutenvolum bedingt, dass aber der Organismus in gewissen Fällen imstande ist, wahrscheinlich mittels anderer vasomotorischer Veränderungen, die Gefässerweiterung zu kompensieren, so dass das vergrösserte Minutenvolum nur vorübergehend oder vielleicht gar nicht in den Versuchsresultaten hervortreten wird.

Um die Frage vom Einfluss der Vasomotoren auf das Minutenvolum noch weiter zu verfolgen, stellte ich die in den beiden folgenden Tabellen mitgeteilten Versuche an.

Da die gefässerweiternde Wirkung des Lichtbades sich erst nach einer gewissen Latenszeit zeigt, darauf im Laufe von Stunden oder Tagen zunimmt und schliesslich tage- oder wochenlang anhält, wäre es denkbar, dass eben dieser protrahierte Verlauf es dem Organismus ermöglichte, in gewissen Fällen der Wirkung auf das Minutenvolum abzuhelfen. Wenn dies sich so verhielte, müsste man erwarten, die reine Wirkung einer peripheren Gefässerweiterung bzw. -kontraktion nachweisen zu können, wenn man imstande wäre, eine solche in genügendem Grade im Laufe von wenigen Minuten hervorzurufen. Dies habe ich durch warme und kalte Bäder zu erzielen versucht; in welchem Grade es gelang, zeigen die in Tabelle V (S. 294 u. 295) enthaltenen Versuche.

Während dieser Versuche war die Versuchsperson im Wasserbad verschiedener Temperatur angebracht. Die Badeeinrichtung bestand aus einem zylindrischen, mit hölzernem Boden versehenen Zinkbehälter von solchen Dimensionen, dass ein wohlgewachsener Mann auf einem auf dem Boden stehenden Taburett sitzend für seine Knie Platz hatte und das Wasser, wenn der Behälter gefüllt wurde, ihm eben bis ans Kinn reichte. Das Spirometer war auf einem Tisch

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 73. 1913.

neben dem Behälter angebracht, der Metallhahn befand sich über diesem und war mittels eines besonders beweglichen Schlauches (Harmonikaschlauch) mit dem Spirometer verbunden. Der Versuch wurde angestellt, nachdem die Versuchsperson ca. 3 Minuten ruhig

Tabelle V.

Datum	Minutenvolum direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Minute ccm	Pulsfrequenz	Minutenvolum auf gewöhnl. Sauerstoffaufnahme reduziert
J. J. 1913.					
8. Okt.	8,8	367	—	—	7,4
9. „	10,3	373	(310)	85	8,55
10. „	9,5	373		85	7,9
10. „	9,7	430	(290)	70	6,5
15. „	7,7	375	274	55	5,6
16. „	7,9	378		55	5,7
14. „	9,0	657	(310)	52	4,2
15. „	7,0	710		54	3,0
Frau M. 1913.					
11. Dez.	8,95	420	(210)	101	4,5
11. „	6,0	331	(193)	61	3,5
12. „	5,4	265		77	3,9
12. „	5,75	393	(210)	63	3,1
V. M. 1914.					
21. März	7,0	321	(310)	98	6,8
21. „	9,45	464		102	6,3
2. April	7,8	421	(280)	70	5,2
2. „	6,55	392		70	4,7
23. März	10,7	560	(310)	72	5,9
24. „	10,6	585		60	5,6
K. A. H. 1913.					
20. Okt.	14,0	457	(300)	83	9,2
4. Dez.	16,3	448		84	10,9
3. „	16,0	582	(300)	68	8,25
5. „	12,7	562		70	6,8
J. L. 1913.					
9. Dez.	8,0	377	(280)	96	6,0
9. „	7,9	364		60	6,05
9. „	6,4	300		96	6,0
18. „	6,35	348	(280)	88	5,1
18. „	5,9	301		56	5,5

im Bade gesessen hatte; der Puls wurde unmittelbar zuvor gezählt. Die Schwierigkeit dieser Versuche liegt an der Stoffwechselbestimmung, da diese sich mit den zur Verfügung stehenden Hilfsmitteln nicht im Laufe von ein paar Minuten bewerkstelligen liess, und da sich

Tabelle V.

Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Anmerkungen
J. J. 1913.		
—	41,7	Wasserbad 41° C.
100,5	36,2	Wasserbad 42,4° C.
93	39,3	Wasserbad 42,4° C.
93	44,4	Sass nach dem vorigen Versuch 10 Minuten im Bademantel. Angenehm warm.
102	48,8	Gewöhnlicher Ruheversuch (14. Oktober Stoffwechsel 277).
104	48,0	
81,5	73,2	Wasserbad 16,4° C. Konnte Muskelzuckungen nicht ganz unterdrücken.
56	101,5	Wasserbad 20° C. Keine Muskelunruhe.
Frau M. 1913.		
44	46,9	Wasserbad 42,5° C.
58	55,0	Gewöhnlicher Versuch. Stoffwechsel in Doppelversuchen 191—195).
51	49,5	Gewöhnlicher Versuch.
49	68,4	Wasserbad 16,5° C.
V. M. 1914.		
69,5	45,7	Wasserbad 41° C. Versuch nicht ganz geraten.
62	49,1	Wasserbad 40,5° C.
74,5	53,8	Gewöhnlicher Ruheversuch. Hatte vor dem ersten Versuch 30—35 Minuten ruhig gesessen.
67	59,9	Gewöhnlicher Ruheversuch.
82	52,3	Wasserbad 16—18,8° C.
93,5	55,2	Wasserbad 15—15,5° C.
K. A. H. 1913.		
111	32,6	Wasserbad 42° C.
130	27,5	Wasserbad 42° C. Ruhestoffwechsel 277—270.
121,5	36,4	Wasserbad 16—19° C.
97	44,3	Wasserbad 16—17° C. Ganz leichte Erschütterungen.
J. L. 1913.		
62	47,0	Wasserbad 43° C.
101	46,2	Wasserbad 15,5° C.
62	46,9	Wasserbad 44° C. Ruhestoffwechsel 261-245-254.
58	54,8	Wasserbad 43° C.
98,5	50,8	Wasserbad 17° C.

der Versuch aus mehreren Gründen nicht über längere Zeit ausdehnen liess; teils würden die Versuche für die Versuchsindividuen nicht auszuhalten sein, teils würde man riskieren, dass die Wirkung der Hautvasomotoren auf das Minutenvolum durch kompensatorische Veranstaltungen von seiten des Organismus maskiert würde. Man darf wohl a priori davon ausgehen, dass der Stoffwechsel im Laufe von ein paar Minuten der Temperatur des Bades wegen sich nicht geändert haben wird, dass er aber der unvermeidbaren Bewegung wegen, welche das Entkleiden und Hinabsteigen in die Badewanne verursacht, ein wenig höher sein wird als bei Ruhe gewöhnlich. Ich stellte mit einer geübten Versuchsperson zwei Stoffwechselbestimmungen an, eine in Wasser, welches sich warm anfühlte, und eine in Wasser, welches sich kalt anfühlte. Die Versuche dauerten 10 Minuten und begannen sofort nach dem Hinabsteigen in die Badewanne. In beiden Versuchen war der Stoffwechsel 10 % höher als in den Ruheversuchen. Demgemäss rechnete ich mit einer 10 %igen Steigerung des Stoffwechsels in allen diesbezüglichen Versuchen, sei es, dass sie in warmem oder kaltem Wasser ausgeführt wurden.

Es lag bei allen Versuchspersonen eine sehr deutliche Temperaturreaktion auch auf den Teil der Haut vor, der nicht ins Wasser getaucht war, also auf die des Gesichts. In dem warmen Bade trat starke Röte an der Haut des Gesichts ein, in den meisten Fällen zugleich profuser Schweiss; in dem kalten Bade war dagegen die Gesichtshaut blass, kalt und trocken. Mehreren der Versuchspersonen war es unmöglich, die reflektorische Muskelunruhe in dem kalten Wasser ganz zu unterdrücken; diese unwillkürliche Muskelzuckung war doch in keinem Falle eine bedeutende. Die Respiration ist im Wasserbad von der gewöhnlichen nicht sehr verschieden, nur wird die Exspiration des gesteigerten äusseren Druckes wegen leichter vonstatten gehen, und man wird daher geneigt sein, die erste Exspiration im Versuche zu gross zu machen. Ausserdem wird man im allgemeinen im warmen Wasser auf verhältnismässig kleine Respirationen, in dem kalten Wasser auf verhältnismässig grosse Respirationen eingestellt sein.

Die Versuche mit J. J., der in der Regel auf jeden experimentellen Eingriff stark reagiert, ergaben im Wasserbad von ca. 42 ° C. ein Minutenvolum von 7,95 Liter; und die Steigerung des Blutstromes scheint sich auch nach diesem ganz kurzdauernden Eingriff eine verhältnismässig lange Nachperiode hindurch zu erhalten, wie

der zweite Versuch vom 10. Oktober dies veranschaulicht; in den Kälteversuchen findet man einer Wassertemperatur von ca. 18° C. entsprechend ein Minutenvolum von 3,6 Liter, während es bei Ruhe 5,65 Liter beträgt. In den Badeversuchen findet sich eine Sauerstoffaufnahme von bzw. 39,1 und 87,4 ccm pro Liter Blut gegen 48,4 in den gewöhnlichen Ruheversuchen. Diese Werte der Ausnutzung unterstützen die Annahme, dass die gefundenen Minutenvolumina reell sind, indem — unter Voraussetzung eines gleichgrossen Stoffwechsels — das Minutenvolum zur Ausnutzung in einem umgekehrten Verhältnis stehen muss. Die andere mögliche Erklärung, dass das Minutenvolum in allen Fällen unverändert sein sollte, und dass die verschiedenen Zahlen durch eine irrtümliche Ansetzung des Stoffwechsels entstanden sein sollten, ist kaum haltbar; sie wird — vorausgesetzt, dass die Ausnutzung richtig ist — eine so bedeutende Verminderung des Stoffwechsels in den Wärmeversuchen und eine so starke Vermehrung in den Kälteversuchen (so sollte im Kälteversuch vom 15. Oktober die Sauerstoffaufnahme 575 ccm pro Minute gewesen sein) involvieren, dass wir sie schon aus dem Grunde unberücksichtigt lassen können.

Ebenso schön sind die Temperaturreaktionen ausgesprochen bei der nächsten Versuchsperson, Frau M. Man darf in diesen beiden Fällen behaupten, nicht nur, dass das Minutenvolum im warmen Bad grösser war als in dem kalten, sondern auch, dass es im warmen Wasser grösser und in dem kalten Wasser kleiner war als unter gewöhnlichen Verhältnissen.

Auch im Falle V. M., und dies gilt auch von K. A. H., wird kaum ein Zweifel darüber erhoben werden können, dass das Minutenvolum in dem warmen Bad grösser ist als in dem kalten; es ist gleichfalls grösser als der Ruhewert; wie es sich dagegen mit dem Minutenvolum in dem kalten Bad im Verhältnis zum Ruheminutenvolum verhält, ist nicht leicht zu entscheiden. Die Pulsfrequenz, die bei den beiden erstgenannten Versuchspersonen mit dem Minutenvolum schwankt, weist in diesem Falle nur eine steigende Schwankung auf, während sie in den Kälteversuchen, mit Ausnahme des letzten Versuches mit V. M., nicht niedriger ist als in den gewöhnlichen Ruheversuchen. Für V. M. liegen ein paar Ruheversuche von etwas späterem Datum vor, deren Ergebnis unbedeutend kleiner ist als das der Kälteversuche, und diese scheinen das gewöhnliche Niveau zu bezeichnen; es ist aber natürlicherweise nicht ausgeschlossen, dass

das Ruheminutenvolum an den Badetagen grösser gewesen sein kann. Für K. A. H. liegen vereinzelte Ruheversuche vor, deren Durchschnitt etwas höher liegt als der der Kälteversuche, was im Verhältnis zu K. A. H.'s gewöhnlichem Minutenvolum ein Mehr bezeichnet. Ich habe mich nicht veranlasst gefühlt, diese Versuche mit heranzuziehen, da ich ihnen keinen weiteren Wert beilege, indem ich sie als von „nervösen" Ursachen beeinflusst betrachte.

Während die vier bisher angeführten Versuchspersonen auf warme Bäder mit vermehrtem Minutenvolum reagieren — zwei von ihnen mit Sicherheit, die beiden anderen möglicherweise zugleich auf kalte Bäder mit vermindertem Minutenvolum — ist die fünfte Versuchsperson, J. L., vollkommen refraktär gegenüber Temperaturveränderungen. Von einem Niveauunterschied des Minutenvolums an den beiden Versuchstagen abgesehen, sind die Versuche ausserordentlich regelmässig; die Abweichung ist in den beiden letzten Versuchen keineswegs grösser, als man sie in Doppelbestimmungen unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen antreffen kann. Dass die Vasomotoren der Haut funktionieren, ergibt sich mit aller gewünschten Deutlichkeit ausser aus der gewöhnlichen Beobachtung aus den Pulszahlen; der veränderte Zustand der Hautgefässe muss also auf anderen Gebieten kompensiert werden können, und diese Kompensation muss die Folgen der Veränderungen der Hautgefässe sozusagen momentan ausgleichen können. Es ist bemerkenswert, dass auch nicht die starken Bogenlichtbäder imstande waren, das Minutenvolum dieser Versuchsperson zu verändern, obschon man auch bei ihr mit Leichtigkeit ein sehr kräftiges Hauterythem hervorbringen konnte.

Da mehrere der bisher besprochenen Versuche also gezeigt haben, dass in gewissen Fällen unzweifelhaft eine Regulation innerhalb des Organismus stattfindet, durch die die unmittelbare Wirkung irgend eines Eingriffes ganz oder teilweise maskiert wird, und da eine solche Regulation auf Grund von Krogh's[1]) theoretischen und experimentellen Untersuchungen wahrscheinlich in dem Splanchnicusgebiet zu suchen sein müsste, suchte ich nach einem Stoff, der innerhalb des genannten Gebietes vasomotorische Veränderungen hervorrufen könnte, und wählte dazu nach Professor Bock's Rat das Amylnitrit[2]).

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 126 und 227. 1912.

2) Nach einer mündlichen Mitteilung von Prof. Bock, für die ich ihm vielen Dank schuldig bin, ist anzunehmen, dass das Amylnitrit allmählich eine

Da a priori nicht ausgeschlossen war, dass eine geringe Menge Amylnitrit in der Lungenluft störend auf die Verbrennungsanalyse einwirken könnte, entnahm ich der Alveolarluft während der Amylnitritinhalation Proben und untersuchte, in welcher Ausdehnung sie durch Glühen ihren Rauminhalt veränderten. Es zeigte sich an diesen Proben, dass der Rauminhalt um 0,05—0,06 % vermindert wurde. Da nun der Fehler der Differenz zwischen den Stickoxydulprozentsätzen der beiden Luftproben, die bei der Berechnung des Minutenvolums mitherangezogen worden sind, allerhöchstens diese Grösse haben kann und aller Wahrscheinlichkeit nach kaum messbar sein wird, darf man ruhig davon ausgehen, dass er für die gefundenen Resultate keine Bedeutung hat.

Die Versuche leiden an dem Mangel, dass der Blutdruck nicht gemessen, sondern durch Palpation des Pulses klinisch beobachtet worden ist. Die Blutdruckmessung liesse sich schwerlich mit den Kreislaufversuchen kombinieren; sie würde die Notwendigkeit einer vermehrten Beihilfe mit sich führen und die Versuchsperson daran hindern, den Dreiweghahn wie gewöhnlich selbst zu dirigieren; namentlich letzterer Umstand bewog mich, das Messen aufzugeben, indem ich befürchtete, dass die ungewöhnlichen Verhältnisse nervöse Kreislaufstörungen verursachen würden. Die Versuche gingen also in der gewöhnlichen Weise vonstatten. — Das Amylnitrit wurde aus einer Sudeckmaske inhaliert, indem es aus einer gewöhnlichen Tropfflasche in die vordere Kammer der Maske getröpfelt wurde. Ich suchte, soweit wie möglich, teils eine starke akute Wirkung, teils durch langsamere Dosierung eine protrahiertere Wirkung hervorzurufen. Die akute Wirkung setzt mit all den wohlbekannten Symptomen ein, bei langsamerer Dosierung treten diese sowohl zu Anfang wie namentlich auf den späteren Stadien weit weniger hervor. Mehrere der Versuchspersonen klagten dann über Übelbefinden sowie über einen unangenehmen, benebelten Bewusstheitszustand.

Es geht aus der Tabelle VI (S. 300) hervor, dass das Minutenvolum, solange die Versuchsperson ihren Blutdruck aufrecht zu erhalten vermag, der kräftigen peripheren Gefässerweiterung entsprechend, vermehrt sein wird; wenn der Blutdruck dagegen stark

---

Dilatation der abdominalen Gefässe bewirkt, indem der sehr starke Blutdruckabfall, den man mit diesem Stoffe erzeugen kann, in keiner anderen Weise zu erklären ist. Es ist ferner festgestellt, dass das Amylnitrit auch in bedeutenden Gaben und bei länger dauernder Inhalation durchaus unschädlich für das Herz ist.

Tabelle VI.

Datum	Minutenvolum direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Minute ccm	Pulsfrequenz	Minutenvolum auf gewöhnl. Sauerstoffaufnahme reduziert	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Anmerkungen
J. J. 1913.								
10. Sept.	9,95	355	(295)	100	8,3	83	35,7	Ruhestoffwechsel im Mittel 295. Amylnitrit 1—2 Min. Geringer Blutdruckabfall.
10. „	7,5	326		51	6,8	133	43,5	Normalversuch ca. ½ Stunde nach dem vorigen.
10. „	9,6	417		80	6,8	85	43,5	Amylnitrit 4 Min. Puls weich, dichrot. Starker Blutdruckabfall. Die Versuchsperson beginnt, auf dem Stuhl zu schwanken.
13. „	9,4	399	(295)	80	6,95	87	42,5	Amylnitrit acht Tropfen 2 Min. Starker Blutdruckabfall.
13. „	7,45	321		50	6,85	137	43,2	Normalversuch, 20 Min. nach dem vorigen.
13. „	8,2	303		80	8,0	100	37,0	Amylnitrit ca. 7 Min. Geringer Blutdruckabfall.
J. L. 1914.								
4. April	9,0	297	(240)	128	7,3	57	33,0	Amylnitrit, akute Wirkung. Puls etwas weich.
4. „	6,4	275		56	5,6	100	43,0	Normalversuch.
4. „	6,8	330		100	4,95	49,5	48,5	Amylnitrit protrahiert. Puls klein, weich, schwer zu zählen.
Frau M. 1914.								
30. Juni.	6,8	322	(195)	136	4,1	30	47,5	Amylnitrit. Sehr schnelle Wirkung. Puls weich.
30. „	7,1	326		61	4,2	69,5	46,0	Normalversuch.
30. „	9,6	386		112-120	4,8	41	40,3	Amylnitrit. Dauer wie bei Versuch 1. Puls sehr weich, aber nicht klein.
V. M. 1914.								
3. April.	11,4	474	(280)	124	6,7	54	41,5	Amylnitrit, akute Wirkung. Nur geringer Blutdruckabfall. Puls 5 Min. später 68.
3. „	10,5	670		66	4,4	66,5	63,8	Normalversuch.
3. „	9,4	360		124	7,3	59	38,3	Amylnitrit, protrahierte Wirkung. Geringer Blutdruckabfall. (Die Versuche fanden 1 Stunde nach der Morgenmahlzeit statt.)

fällt, wird auch das Minutenvolum fallen. Übrigens finden sich auch in diesen Versuchen ausgesprochene, individuelle Verschiedenheiten.

Bei J. J. kommt es offenbar mehr auf die Grösse der Gabe als auf die Dauer der Inhalation an. Der Blutdruck kann auch bei kurzdauernder Dosierung stark hinabgebracht werden und kann sich bei einer sehr langdauernden Dosierung aufrecht erhalten. In letzterem Falle ist das Minutenvolum vermehrt, in ersterem Falle ist es von gewöhnlicher Grösse; es war bei dieser Versuchsperson, cerebraler Symptome wegen, nicht möglich, den Blutdruck weiter hinabzubringen, als es in den Versuchen der Fall war; bei dem letzten Versuch vom 10. September wankte die Versuchsperson und konnte sich kaum auf dem Stuhle aufrechterhalten, als die Inhalation unterbrochen wurde.

Im Falle J. L. gelang es dagegen, den Blutdruck sehr weit hinabzubringen; in dem letzten Versuch wurde die Inhalation erst unterbrochen, als der Puls nicht länger mit Sicherheit gezählt werden konnte. In diesem Versuch ist, wie zu erwarten war, das Minutenvolum kleiner als in dem gewöhnlichen Ruheversuch.

Bei V. M. gelang es dagegen auch nach einer 10 Minuten langen Inhalation nicht, den Blutdruck in nennenswertem Grade hinabzubringen, und das Minutenvolum war in Übereinstimmung hiermit in beiden Versuchen vermehrt.

Die Versuche mit Frau M. wurden beide nach einer ganz kurzdauernden Inhalation angestellt. Die Wirkung gab sich sehr schnell zu erkennen, und die Inhalation ergab starke und unangenehme, subjektive Symptome. In dem letzten Versuch war der Puls stark unregelmässig, weshalb die Inhalation unterbrochen wurde. Es ist dies der einzige Fall, in dem das Minutenvolum trotz eines sehr weichen Pulses höher war als im Normalversuch.

Der Puls ist unter der ersten, akuten Wirkung in allen Fällen stark vermehrt, ungefähr auf das doppelte, in einigen Fällen auf mehr. Bei den beiden ersten Versuchspersonen ist die Vermehrung bei länger dauernder Inhalation weniger ausgesprochen, aber doch bedeutend. Bei V. M. ist sie in dem längeren Versuch unverändert hoch. In allen Amylnitritversuchen, auch in denjenigen, die ein vermehrtes Minutenvolum aufweisen, ist das Schlagvolum sehr bedeutend hinabgesetzt; in zwei Fällen sogar auf weniger als die Hälfte vom gewöhnlichen.

Es liegen in betreff der vier letzten Versuchspersonen ausser den Amylnitritversuchen Versuche nach Lichtbädern sowie Versuche in warmen und kalten Wasserbädern vor. Die Resultate sind in untenstehender Übersicht dargestellt, wo + vergrössertes, ÷ vermindertes Minutenvolum und 0 keinen Ausschlag bedeutet.

	Bogenlichtbäder	Warmes Wasser	Kaltes Wasser	Amylnitrit geringer Blutdruckabfall	Amylnitrit starker Blutdruckabfall
J. J.	+	+	—	+	0
Frau M. . .	+	+	—	0	+, 0
V. M. . . .	(+)	+	0?	+	+
J. L.	0	0	0	+	—

Diese Resultate werden meines Erachtens trotz anscheinender Abweichungen zur Unterstützung der von Krogh[1]) aufgestellten Theorie von der Regulierung des Kreislaufes dienen. Sie zeigen, dass eine periphere Gefässerweiterung vergrössertes Minutenvolum, eine periphere Gefässkontraktion vermindertes Minutenvolum ergibt, sowie dass eine Dilatation des Splanchnicusgebietes bewirken kann, dass das Minutenvolum trotz einer gleichzeitigen, peripheren Gefässerweiterung abnehmen kann.

Die Versuche zeigen zugleich, dass verschiedene Individuen in verschiedener Ausdehnung imstande sind, die durch äussere Faktoren verursachten Störungen des Kreislaufes zu kompensieren. Bei einigen Individuen, wie z. B. bei J. L., ist diese Kompensation augenscheinlich sehr vollständig, so lange nicht der Regulationsmechanismus selbst angegriffen wird.

Tabelle VII (S. 303) enthält eine Reihe Versuche mit J. J. in einer Trainierungsperiode. J. J., ein sportsmässiger Radfahrer, trainierte und beteiligte sich im Spätsommer und Herbst 1913 an verschiedenen Preisfahren. Er war am besten „in Form“ in der letzten Hälfte vom August, trainierte darauf, wenn auch weniger regelmässig, für ein Preisfahren am 7. September und darauf wieder an den Tagen vor dem 21. September.

Die direkt gefundenen Minutenvolumina wurden auf einen Durchschnittsstoffwechsel reduziert. Ich ging zu Anfang davon aus, dass der Stoffwechsel unverändert war; es zeigte sich indessen bald, dass er erstens gesteigert war und zweitens recht stark schwankte,

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 227. 1912.

Tabelle VII.

Datum	Minutenvolum direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Minute ccm	Pulsfrequenz	Minutenvolum auf gewöhnliche Sauerstoffaufnahme reduziert	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen
J. J. 1913.									
13. Aug.	7,7	300	(297)	58	7,6	131,5	39,0	0,21	Ruhestoffwechsel als Mittel von zehn Versuchen = 297 (275—315).
14. „	7,65	295	—	56	7,7	138	38,5	0,21	
16. „	9,4	350	—	58	8,0	138	37,2	0,20	Sauerstoffkapazität des Blutes auf 185 ccm pro Liter geschätzt.
16. „	7,3	272	—	57	8,0	140	37,3	0,20	
18. „	7,75	317	293	58	7,2	124	40,9	0,22	
28. „	7,5	288.	(297)	57	7,7	136	38,4	0,21	
28. „	7,15	286	—	54	7,4	138	40,0	0,22	
29. „	6,45	308	—	50	6,2	125	47,8	0,26	
2. Sept.	7,6	297	—	58	7,6	131	39,1	0,21	
4. „	6,9	334	—	54	6,1	114	48,5	0,26	
4. „	7,8	356	—	54	6,5	121	45,7	0,25	
5. „	9,0	340	324	54	8,6	159	37,5	0,20	Sehr starkes Trainieren am vorhergehenden Abend.
10. „	7,5	326	} (295)	51	6,8	133	43,5	0,235	
13. „	7,45	321		50	6,85	137	43,2	0,23	
15. „	7,7	375	274	55	5,6	102	48,8	0,26	Stoffwechsel vom 14. Okt 277.
16. „	7,9	378	—	55	5,7	104	48,0	0,26	
J. J. 1914.									
23. März	11,9	533	} (275)	70	6,1	88	44,8	0,24	
23. „	7,7	467		68	4,5	67	60,7	0,33	

indem der Stoffwechsel immer an Tagen nach starkem Trainieren höher als gewöhnlich war. Die Versuche können also nicht als Wiederholungen betrachtet werden, und es wäre wünschenswert gewesen, an sämtlichen Versuchstagen Stoffwechselbestimmungen zur Verfügung zu haben. Der begangene Fehler liess sich indessen nicht wieder wettmachen, und ich musste deshalb die mittlere Zahl der vorliegenden Stoffwechselversuche in allen denjenigen Fällen anwenden, wo solche nicht in unmittelbarem Anschluss an die Kreislaufbestimmungen stattgefunden hatten. Da die angewandte mittlere Zahl aus zehn innerhalb der Versuchsperiode liegenden Versuchen hervorgegangen ist, können dem durchschnittlichen Minutenvolum kaum grössere Fehler anhaften; dagegen können natürlicherweise die einzelnen Minutenvolumina etwas von den tatsächlichen abweichen, da die in der Mittelzahl involvierten Einzelbestimmungen des Stoffwechsels von 275—315 ccm pro Minute schwanken.

Die rohen Durchschnittszahlen der Tabellen ergeben:

	Minuten-volum	Puls-frequenz	Schlag-volum	Ausnutzungs-koeffizient
	7,3	55	134	0,22
3—4 Wochen später in einem Doppelversuch	5,65	55	103	0,26
5 Monate später in einem Doppelversuch	5,3	69	75,5	0,29

Zum Vergleich dienen folgende mit J. J. früher angestellten Versuche:

März 1912 zehn Versuche . .	4,8	77	62	0,30
August 1912 elf Versuche . .	5,35	64	86	0,27

Der Unterschied der Versuche im Frühjahr und Herbst wird unzweifelhaft, wie ich früher erwähnt habe[1]), von der Wirkung des Sonnenlichtes herrühren, wenn auch vielleicht nicht ganz ausgeschlossen werden kann, dass auch die Muskelarbeit in diesem Falle eine mitwirkende Ursache dargeboten haben kann. J. J. trainierte zwar nicht auf der Fahrradbahn im Jahre 1912, machte aber im Laufe des Sommers recht zahlreiche Radfahrten.

Betrachtet man allein den Zeitpunkt der Versuche, so sollten die zuletzt aufgeführten Versuche der Tabelle VII mit den Versuchen vom März 1912 verglichen werden; die erwähnten Versuche wurden

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 80. 1913.

indessen nach dem grössten Teil der später mitzuteilenden Arbeitsversuche angestellt, und es ist somit nicht auffällig, dass man in diesen Versuchen die beginnende Trainierung verspüren kann.

Kurz zusammengefasst besteht die Wirkung der Trainierung auf den Kreislauf in Vergrösserung des Minutenvolums, starker Herabsetzung der Pulsfrequenz und infolgedessen einer ausserordentlich grossen Vergrösserung des Schlagvolums, schliesslich in einer geringeren Ausnutzung trotz der Steigerung des Ruhestoffwechsels.

Die Akkomodation geschieht bei all den genannten Funktionen nicht mit derselben Geschwindigkeit. Wie man sieht, hat das Minutenvolum nach 3—4 Wochen um 22,6 % abgenommen, während die Pulsfrequenz unverändert geblieben ist. Es ist gleichfalls ersichtlich, dass die Veränderungen in entgegengesetzter Richtung denselben Gesetzen folgen; die Pulsfrequenz nimmt langsam ab, nimmt aber die ganze Trainierungszeit hindurch ab, während das Minutenvolum zu Anfang der Versuchsreihe am grössten ist und abnimmt, sobald die Trainierung weniger intensiv wird. Vergleicht man endlich die Reihe vom März 1912 mit den beiden letzten Versuchen, so weicht gleichfalls hier das Minutenvolum ab, während der Unterschied in betreff der übrigen untersuchten Funktionen weit geringer ist.

Die gefundenen Resultate befinden sich in bester Übereinstimmung mit den Resultaten von Miss Buchanan's Untersuchungen der Herzfunktionen bei Sportsleuten[1]). Miss Buchanan fand bei Ruderern in Oxford eine sehr niedrige Pulsfrequenz, namentlich in Trainierungsperioden; in diesen Fällen ist die Systole des Herzens verlängert; in einem Falle, wo die Pulsfrequenz 45 betrug, dauerte die Systole 0,42 Sekunde gegen gewöhnlich 0,30. Miss Buchanan vermutet, dass in solchen Fällen das Schlagvolum sehr gross sein muss, was also auch in meinen Untersuchungen der Fall ist. Über die Ursache des gesteigerten Minutenvolums lässt sich schwerlich etwas Bestimmtes sagen. Wie die schlechte Ausnutzung in den Trainierungsversuchen zeigt, kann der vermehrte Stoffwechsel nur für einen kleineren Teil der Minutenvolumsteigerung verantwortlich gemacht werden; der grösste Teil davon muss auf anderen Verhältnissen beruhen. Die erwähnten Veränderungen gehen im ganzen in derselben Richtung wie die Kreislaufveränderungen nach Lichtbädern, können jedoch wahrscheinlich nicht auf einer kutanen Gefässerweiterung beruhen;

1) Transactions, Oxford, Jun. Scient. Soc. 1909 p. 351.

es ist dagegen vielleicht nicht auszuschliessen, dass auch bei Ruhe eine Erweiterung der Gefässe derjenigen Muskelgruppen stattfindet, auf die die Trainierung namentlich abzielt, dass die enorme Vermehrung der Blutbahnen des Muskels, die notwendigerweise bei der strengen Arbeit vorkommen muss, nur teilweise abnimmt, wenn die Arbeitsperioden verhältnismässig dicht aufeinander folgen, und dass der Mechanismus also hier derselbe ist wie in den in den vorhergehenden Tabellen behandelten Versuchen, davon abgesehen, dass die Lokalisation der Gefässerweiterung in letzteren Versuchen eine andere ist. Dass bei länger dauernder, sehr anstrengender Muskelarbeit Kreislaufveränderungen entstehen können, die beim Aufhören der Arbeit nicht schwinden, ist auch in anderer Weise festgestellt worden. So ist es bekannt, dass bei Soldaten nach anstrengenden Märschen Ödeme an den Füssen und Schenkeln ohne nachweisbares Leiden von Herz und Nieren entstehen können. Ich selbst habe einen solchen Fall erlebt, indem ich nach einer sehr anstrengenden, mehrere Wochen dauernden Tour an beiden Unterextremitäten bis an die Knie starkes Ödem hatte [1]); Herz und Nieren fehlte nichts. Die Ödeme, die sich ein paar Wochen hielten, liessen sich durchaus nicht durch statische Verhältnisse beeinflussen, aber schwanden immer sehr schnell bei raschem Gang. Man muss wohl annehmen, dass in einem Falle wie diesem gewisse Veränderungen der Gefässe der Unterextremitäten vorlagen, die durch die langdauernde, exzessive Muskelanstrengung hervorgerufen waren. Vielleicht lässt sich eine andere Möglichkeit, nämlich eine Vergrösserung des Blutvolums während der Trainierung, doch als Ursache der Minutenvolumvergrösserung nicht ganz abweisen. Eine solche ist indessen nicht nachgewiesen worden.

Das Minutenvolum kann also durch verschiedene physikalische Eingriffe beeinflusst werden. Die nächste Frage ist, ob auch Eingriffe in die Chemie der Respiration und des Kreislaufes die Kreislaufverhältnisse beeinflussen. Zur Beantwortung dieser Frage stellte ich Versuche an, teils mit Einatmung von verschiedenen Gasmischungen bei gewöhnlichem Druck, teils mit Einatmung von gewöhnlicher Luft bei vermindertem Totaldruck.

Die Versuche bei unverändertem Totaldruck, deren Resultate in der Tabelle VIII aufgeführt sind, fanden in der Weise statt, dass

1) Meddelelser om Grønland Bd. 44 S. 351. 1910.

die Gasmischung, deren Wirkung auf den Kreislauf man untersuchen wollte, in einem 150 Liter-Spirometer hergestellt wurde, das mittels eines weiten Schlauches mit dem Respirationsventil in Verbindung gesetzt wurde. Das Ventil stand ferner in Verbindung mit einer Gasuhr, durch die die Expirationsluft passierte; schliesslich war das Ventil so dicht wie möglich mit dem zu den Kreislaufversuchen angewandten Metallhahn verbunden, der, wie gewöhnlich, das Mundstück trug, und dessen dritte Röhre mit dem kleinen, zu den Kreislaufbestimmungen angewendeten Spirometer verbunden war, so dass man durch alleinige Drehung des Hahns von Respirations- zu Kreislaufversuchen übergehen konnte. In dem kleinen Spirometer fand sich eine ähnliche Gasmischung wie in dem grossen, zu der eine angemessene Menge N_2O gesetzt war. Es wurde, namentlich bei den Versuchen bei niedrigerem Sauerstoffdruck auf die Herstellung einer solchen Mischung in dem kleinen Spirometer geachtet, dass die mittlere Sauerstoffspannung in den Lungen sich während des Kreislaufversuches der durchschnittlichen alveolaren Sauerstoffspannung während des Respirationsversuches soviel wie möglich nähern musste. Dies gelang, wie wir aus der Tabelle ersehen werden, einigermaassen, indem die vorhandenen Differenzen praktisch gesprochen für die Resultate keine Bedeutung haben werden. Die Dauer der Respirationsversuche betrug 10 Minuten.

(Tabelle VIII siehe S. 308 und 309.)

Bei den ersten drei Versuchen mit J. J. wurden ca. 4 % CO_2 zur Einatmungsluft gesetzt, während der Sauerstoffprozentsatz nur unbedeutend niedriger ist als der der Atmosphäre. In den drei nächsten Versuchen kann man von der Kohlensäure absehen, dagegen ist der Sauerstoffprozentsatz sehr stark erniedrigt, ungefähr bis auf die Hälfte vom gewöhnlichen.

Was man bei diesen Versuchen zuerst bemerken wird, ist der stark schwankende Stoffwechsel. Von einer Steigerung am 26. September abgesehen, ist der Stoffwechsel die ganze Reihe hindurch fallend. Die erwähnte Steigerung rührt gewiss von dem Umstand her, dass J. J. an dem Tag nicht ganz ruhig sass, und zwar wegen recht starker Anzeichen von Sauerstoffmangel, Übelbefinden, Kopfschmerzen usw., die ihn in dem Grade genierten, dass er mehrmals gesonnen war, den Versuch zu unterbrechen. Die hohen Zahlen in den beiden ersten Versuchen rühren von vorausgegangener strenger Muskelarbeit her. J. J. hatte an den zunächst vorhergehenden Tagen

Tabelle VIII.

Datum	Ventilation pro Minute, direkt Liter	Respirationsfrequenz	Volumen einer Exspiration bei 37° C., gesättigt	CO_2 u. O_2 der Inspirationsanalyse %	CO_2 u. O_2 der Exspirationsanalyse %	CO_2 u. O_2 der Alveolarluft %	Stoffwechsel pro Minute ccm	Repirationsquotient	Minutenvolum, direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm
			J. J. 1913.							
22. Sept.	15,7	16,95	1036	4,04 20,02	5,37 17,93	5,72	186 330	0,564	9,65	444
24. „	17,6	17,3	1142	4,20 20,08	5,84 18,26	6,25	268 309	0,867	9,5	396
25. „	16,3	17,4	1047	4,00 20,10	5,51 18,35	5,93	223 277	0,807	8,6	368
26. „	12,4	16,7	825	0,06 10,89	2,82 8,26	3,87 7,28	320 304	1,053	12,4	569
27. „	11,7	16,6	780	0,065 11,29	2,74 8,80	3,87 7,80	291 268	1,085	10,45	496
29. „	10,4	14,7	781	0,05 11,78	2,78 9,10	3,90 8,02	264 258	1,026	12,05	574
			K. A. H. 1913.							
2. Okt.	6,1	6,7	1014	0,11 15,05	3,76 10,54	4,98 9,02	204 260	0,783	19,1	658
3. „	—	—	—	—	—	—	—	—	11,4	391
3. „	—	—	—	—	—	—	—	—	12,5	449
4. „	5,5	6,2	987	0,09 90,95	3,92 85,35	5,28	192 (246)	(0,78)	14,3	476

auf dem Fahrrad stark trainiert und hatte sich am Tage vor dem ersten dieser Versuche an einem Preisfahren beteiligt. Am dritten Versuchstag ist der Stoffwechsel bis auf die Norm gefallen, die durch die Zahlen 277, 268, 258 bezeichnet ist, von denen letztere unbekannter Ursache wegen unbedeutend niedriger ist als gewöhnlich. — Betrachtet man das Minutenvolum, so könnte es beim ersten Anblick aussehen, als ob die Kohlensäureatmung eine Vermehrung desselben bewirkte, während es bei Sauerstoffmangel vielmehr etwas herabgesetzt sein sollte. Dass es sich indessen nicht so verhält, zeigt die Ausnutzung, die in allen sechs Versuchen, gemeinschaftlich betrachtet,

Tabelle VIII.

Pulsfrequenz	Mittl. O_2-Spannung in den Alveolen während des Kreislaufversuches	Mittl. O_2-Spannung in den Alveolen während des Respirationsversuches	Minutenvolum auf gewöhnliche Sauerstoffaufnahme reduziert	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Anmerkungen
	J. J. 1913.					
—	96,0	—	7,2	—	46,0	Preisfahren auf der Fahrradbahn am Tage vor dem Versuch. Der Versuch auch nicht ganz geraten.
72	106,6	—	7,4	103	41,7	
65	104,5	—	6,5	100	42,8	
—	52,0	52,8	6,6	—	45,9	Befinden während des Versuches sehr schlecht, war gesonnen, den Versuch zu unterbrechen. Klagte über Übel und Kopfschmerzen.
90	51,5	56,5	5,6	63	47,5	Befinden besser als während des vorigen Versuches, klagte doch über ein wenig Kopfschmerzen.
80	52,9	58,0	5,4	68	47,6	Befinden recht gut. Puls nach dem Versuch gezählt.
	K. A. H. 1913.					
72	63,0	64,8	7,5	105	34,1	Puls sehr unregelmässig. 5 Min. nach dem Versuch Puls 66, regelmässig.
65	107,5	—	7,6	117	34,3	
64	90,7	—	7,2	113	35,9	
60	556	—	7,4	123	33,3	Sauerstoffaufnahme mittels des Quotienten berechnet, der als derselbe betrachtet wird, wie im früheren Versuch.

eine fast ganz gleichmässige Reihe bildet, in der nur der zweite Kohlensäureversuch einen auffallend niedrigen Wert aufweist. Diese etwas herabgesetzte Ausnutzung, welche in Versuchen nach Muskelarbeit die Regel bezeichnet, ist bereits früher besprochen worden, lässt sich aber nicht erklären. Die in grossen Zügen unveränderte Ausnutzung bedeutet, dass das Minutenvolum mit dem Stoffwechsel schwankt und, praktisch gesprochen, nur mit diesem, dass also weder die CO_2-Vermehrung noch der Sauerstoffmangel einen nennenswerten Einfluss auf den Kreislauf ausgeübt hat. — Die Pulsfrequenz ist in den Kohlensäureversuchen in geringem Grade, in den Sauerstoff-

mangelversuchen in hohem Grade gesteigert, was man nach früheren Erfahrungen zu erwarten hatte. Das Schlagvolum ist also in den ersten Versuchen bedeutend grösser als in den letzten.

Der letzte Abschnitt von Tabelle VIII umfasst vier Versuche mit K. A. H., von denen der erste und vierte in der oben beschriebenen Weise, die beiden anderen aber mit der gewöhnlichen Technik ausgeführt wurden. In dem letzten Versuche wird angenommen, dass der Respirationsquotient derselbe ist wie in dem ersten, da die Sauerstoffdifferenz nicht in der gewöhnlichen Weise bestimmt werden kann, wenn es sich um Einatmung von reinem Sauerstoff handelt; es haftet somit der Sauerstoffbestimmung in diesem Versuche eine geringe Unsicherheit an. Das Resultat der Versuche, dass das Minutenvolum nicht dadurch beeinflusst wird, dass man bei unverändertem Totaldruck die Sauerstoffspannung der Alveolarluft zwischen 63 und 556 mm abändert, unterliegt übrigens keinem Zweifel.

Tabelle IX (S. 311) enthält Versuche mit V. M. und J. L., welche Versuche in der pneumatischen Kammer des Finseninstitutes angestellt wurden. Diese Kammer ist derart gebaut, dass mehrere Personen sich wochenweise darin bei zwischen 300 und 1000 mm [1]) schwankenden Drucken aufhalten können. Die hier behandelten Versuche fanden alle bei Unterdruck statt.

Diese Tabelle enthält ausser den gewöhnlichen Daten den Barometerstand und bei den meisten Versuchen noch die alveolare Sauerstoffspannung und die mittlere Sauerstoffspannung der Kreislaufversuche, welche als das arithmetische Mittel zwischen den Spannungen zu Anfang und zu Ende des Versuches bestimmt wurde; diese Grössen sind nämlich notwendig für die Beurteilung der Sauerstoffaufnahme während des Versuches. Wie man sieht, ist die Sauerstoffspannung in den Kreislaufversuchen durchgehends ein wenig niedriger als in den Respirationsversuchen, was wiederum bedeutet, dass das Hämoglobin während der ersteren nicht den bei den gegebenen Versuchsbedingungen gewöhnlichen Sättigungsgrad erreicht hat. Daraus folgt, dass die in den Kreislaufversuchen gefundene Sauerstoffaufnahme in demselben Grade zu niedrig ist, und dies wirkt auf das berechnete Minutenvolum zurück, das als zu gross be-

1) Eine detaillierte Beschreibung dieser Kammer und ihrer Einrichtung wird an einem anderen Orte veröffentlicht werden.

Tabelle IX.

Datum	Barometer	Minutenvolum, direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Sauerstoffaufnahme im Morgenversuch pro Minute ccm	Pulsfrequenz	Mittlere alveolare O_2-Spannung in Kreislaufversuchen	Mittlere alveolare O_2-Spannung in Respirationsversuchen	Minutenvolum, auf die Sauerstoffaufnahme i. Morgenversuch reduziert	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen.
V. M. 1913.												
2. Mai	719	6,7	386	264	66	—	—	4,6	69	57,8	0,28	Sauerstoffkapazität 204 ccm pro Liter.
3. „	756	5,6	358	255	66	—	—	4,0	60	64,2	0,315	
4. „	553	5,4	288	266	81	56,8	64,1	4,95	61	53,8	0,28	
5. „	548	4,8	307	263	78	57,4	65,8	4,1	53	64,0	0,33	
6. „	556	6,2	319	266	66	59,6	67,9	5,2	78	51,5	0,27	
7. „	554	4,95	321	262	89	56,4	71,0	4,0	45,5	64,8	0,33	
8. „	553	5,85	337	273	78	59,6	69,9	4,7	61	57,5	0,30	
J. L. 1913.												
19. März	583	7,3	412	219	66	69,4	76,1	3,9	59	56,1	0,31	Sauerstoffkapazität 187 ccm pro Liter.
20. „	575	6,6	344	225	71	67,1	74,9	4,3	60,5	52,4	0,29	
21. „	586	6,25	328	234	68	70,5	74,6	4,5	66	52,5	0,29	
22. „	754	8,2	357	224	74	—	—	5,1	69	43,7	0,23	
17. Juni	765	4,2	267	(225)	66	—	—	3,5	53,5	63,7	0,34	
18. „	553	8,8	406	208	68	58,2	—	4,5	66,5	46,0	0,26	
18. „	553	6,25	330	208	72	60,2	—	3,9	55	52,8	0,30	Nachmittagsversuch.
19. „	762	5,8	284	(225)	64	—	—	4,6	71	49,3	0,26	
26. Nov.	556,5	5,4	382	222	64	56,8	—	3,2	49	70,4	0,40	
26. „	549	5,75	305	222	74	57,1	58,8	4,2	56,5	53,1	0,30	Nachmittagsversuch.
27. „	498	7,7	410	237	71	52,3	56,6	4,5	63	53,0	0,31	Nachmittagsversuch.
28. „	754	5,5	296	(230)	67	—	—	4,25	63,5	54,0	0,29	

rechnet wird. Da eine Korrektion immer sehr unsicher sein wird, namentlich wenn die Sauerstoffkurve der betreffenden Versuchspersonen nicht gleichzeitig bestimmt worden ist, und da der Fehler pro Liter Blut nur sehr klein sein kann, versuchte ich keine Berichtigung, sondern begnüge mich mit einem Verweis auf dieses Verhältnis. — Die reduzierten Minutenvolumina sind bei beiden Versuchspersonen ein wenig niedriger als in den früheren Versuchen, was davon herrührt, dass die Stoffwechselversuche in diesen Serien nicht wie sonst zwischen 11 und 12 Uhr vormittags, sondern am Morgen bei nüchternem Magen angestellt worden sind. Dieser Umstand wird jedoch das, was in diesen Versuchen die Hauptsache ist, nämlich das Verhältnis des Minutenvolums zum Sauerstoffdruck, nicht berühren, da er alle Versuche, sowohl die bei normalem Druck angestellten als die bei niedrigem Druck ausgeführten in demselben Grade betrifft.

Bei V. M. ergaben zwei Versuche bei normalem Druck ein Minutenvolum von 4,3 Liter, während fünf Versuche bei ungefähr 550 mm ein Minutenvolum von 4,6 Liter ergaben; letztere Zahl ist indessen der oben erwähnten Ursachen wegen ein wenig zu hoch. Bei J. L. ergaben vier Versuche bei normalem Druck ein Minutenvolum von 4,4 Liter, während acht Versuche bei zwischen 586 und 498 mm schwankenden Drucken ein Minutenvolum von 4,1 Liter ergaben. Bei diesen Versuchen ist der Fehler der Bestimmungen bei niedrigerem Druck höchst unbedeutend. — Es soll ausdrücklich bemerkt werden, dass keine der beiden Versuchspersonen zur Zeit der Versuche an Bergkrankheit litt.

Man darf gewiss auf Grund dieser Versuche feststellen, dass auch eine Herabsetzung der Sauerstoffspannung in der Lungenluft, die von erniedrigtem Totaldruck herrührt, keinen nachweisbaren Einfluss auf den Kreislauf ausübt.

Da indessen die Sättigung des Hämoglobins bei den niedrigen Sauerstoffdrucken unvollständig ist, muss bei unverändertem Kreislauf und unverändertem Stoffwechsel der Ausnutzungskoeffizient zunehmen, und etwas ganz entsprechendes wird vermutlich eintreten, wenn die Sauerstoffkapazität des Blutes wegen einer Verminderung der Hämoglobinmenge herabgesetzt ist. Man muss, mit anderen Worten, erwarten, dass das Minutenvolum bei anämischen Zuständen unverändert bleibt, dass aber der Ausnutzungskoeffizient steigt.

Tabelle X.

Datum	Minutenvolum, direkt (Liter)	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Min. (ccm)	Stoffwechsel pro Minute (ccm)	Pulsfrequenz	Minutenvolum, auf gewöhnliche Sauerstoffaufnahme reduziert	Schlagvolum (ccm)	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut (ccm)	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen
Frau H. 1913.									
19. Mai	8,25	334	(210)	73	5,2	71	40,5	0,36	Sauerstoffkapazität 113 ccm pro Liter
19. „	9,3	396	(210)	74	4,9	67	42,6	0,38	
21. „	8,05	344	210	69	4,9	71	43,0	0,38	
22. „	9,7	337	(210)	76	6,0	79,5	34,7	0,31	
23. „	7,35	309	(210)	79	5,0	63	42,0	0,37	
24. „	8,25	317	209	74	5,4	73,5	38,4	0,34	
26. „	7,4	301	(215)	69	5,3	77	40,7	0,36	
28. „	7,8	332	(220)	77	5,2	67	42,5	0,38	
29. „	7,35	308	227	71	5,4	76	41,9	0,37	
30. „	7,6	336	(220)	71	5,0	70	44,2	0,39	
28. Aug.	8,0	419	(250)	82	4,8	58	52,4	0,40	Sauerstoffkapazität 113 ccm pro Liter
29. „	8,3	411	253	76	5,1	67	49,5	0,44	
30. „	8,8	425	(250)	82	5,15	63	48,3	0,43	
2. Sept.	9,0	406	(245)	83	5,4	65	45,1	0,40	
3. „	9,2	413	244	79	5,4	69	44,9	0,40	
4. „	7,45	377	(255)	76	5,0	66	50,6	4,45	
5. „	8,7	383	265	71	6,0	84,5	44,0	0,39	
6. „	7,4	343	254	77	5,5	71,5	46,4	0,41	
6. „	8,95	400	(255)	66	5,7	86	44,7	0,40	
8. „	8,95	364	255	75	6,3	84	40,7	0,36	
11. „	8,2	419	(255)	70	5,0	71	51,1	0,45	
11. „	9,05	419	(255)	80	5,5	69	46,3	0,41	
27. „	7,6	388	(240)	72	4,7	65,5	50,9	0,35	Sauerstoffkapazität am 25. Sept. 148 ccm p. Liter
29. „	5,6	312	(240)	76	4,3	56	56,0	0,39	
1. Okt.	6,1	327	250	73	4,7	64	53,2	0,38	
1. „	5,8	308	250	70	4,7	67,5	53,0	0,38	
2. „	6,4	363	228	66	4,0	61	56,8	0,41	
3. „	5,6	322	216	68	3,8	55	57,1	0,42	
4. „	5,8	338	242	63	4,15	66	58,3	0,43	
6. „	6,2	343	232	68	4,2	62	55,3	0,42	
8. „	6,45	326	239	65	4,7	73	50,6	0,39	
9. „	6,55	336	243	68	4,7	70	51,3	0,40	Sauerstoffkapazität am 9. Oktober 129,5 ccm p. Lit.
10. „	5,6	298	219	73	4,1	57	53,0	0,42	
11. „	5,0	303	204	67	3,35	50	60,7	0,48	

Gruppe	Anzahl d. Versuche	Minutenvolum (Liter)	Schlagvolum (ccm)	Pulsfrequenz	Ausnutzungskoeffizient	
I	10	5,2[1]	71,5[2]	73,3	0,36	1) $\mu = 0{,}31 = 6{,}0\,\%$ der Durchschnittszahl
						2) $\mu = 4{,}8 = 6{,}8\,\%$ „ „
II	12	5,4[3]	71[4]	76,4	0,42	3) $\mu = 0{,}42 = 7{,}7\,\%$ „ „
						4) $\mu = 9{,}4 = 12{,}1\,\%$ „ „
III	12	4,3[5]	—	—	—	5) $\mu = 0{,}41 = 9{,}5\,\%$ „ „ [1]
	11	4,4[6]	63[7]	69,2	0,40	6) $\mu = 0{,}32 = 7{,}35\,\%$ „ „
						7) $\mu = 5{,}6 = 8{,}9\,\%$ „ „

1) Die wahrscheinlichen Grenzen der Reihe sind: $4{,}3 \pm 2{,}04\ \mu$, also bzw. 5,14 und 3,46. Der Versuch 11. Oktober fällt ausserhalb dieser Grenzen und bleibt daher bei der folgenden Berechnung unberücksichtigt.

Leider verfüge ich über kein Material zu einer eingehenden Beleuchtung dieser Frage; ich hatte aber Gelegenheit, einen Fall komplizierterer Natur zu untersuchen, wo ein herabgesetzter Hämoglobinprozentsatz jedenfalls einen der für das Resultat der Untersuchung mitbestimmenden Faktoren abgab. Es handelt sich um einen Fall von normaler Gravidität. Das Resultat der Versuche ist in Tabelle X (S. 313) aufgeführt, die drei Versuchsreihen umfasst, eine aus dem Monat Mai 1913, eine aus August/September, abgeschlossen am 11. September, wenige Stunden vor der Geburt, und schliesslich eine 2—3 Wochen spätere Versuchsreihe.

Eine Übersicht über die Resultate findet sich in untenstehender Tabelle, wo auch einige Resultate von früher ausgeführten Versuchen[1]) vergleichshalber mit herangezogen sind.

Datum	Minuten-volum	Stoff-wechsel	Puls-frequenz	Schlag-volum	Sauer-stoff-kapazität	Aus-nutzungs-koeffizient
April 1912 (9)	3,7	200	67,2	54	(185)	0,295
Okt. / Nov. 1912 (7) . .	3,3	198	63,6	51	(185)	0,34
Mai 1913 (10)	5,2	215	73,3	71,5	113	0,36
Aug. / Sept. 1913 (12) .	5,4	254	76,4	71	113	0,42
Sept. / Okt. 1913 (11) .	4,4	236	69,2	63	148-149,5	0,40

Da Frau H. den Sommer 1912 unter ganz anderen Verhältnissen als den folgenden Sommer, mit Strandbädern usw., verbrachte, wird es am besten sein, die Frühjahrsversuche zum Vergleich zu benutzen. Es liegen keine diesen Versuchen entsprechenden Hämoglobinbestimmungen vor, es findet sich aber andererseits kein Grund, anzunehmen, dass die Hämoglobinmenge zu der Zeit in nennenswertem Grade von der gewöhnlichen abweichen sollte. Für die letzte Versuchsperiode finden sich zwei Hämoglobinbestimmungen; mittels dieser ist die Sauerstoffkapazität für jeden einzelnen Versuchstag durch graphische Interpolation bestimmt worden.

Anscheinend besteht in allen diesen Versuchen, wie Fig. 1 zeigt, ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Minutenvolum und Sauerstoffkapazität, was man auf Grund der in der vorhergehenden Tabelle mitgeteilten Versuche eben nicht erwarten sollte. Es ist jedoch sicherlich auch eine andere Erklärung möglich. Vergleicht man die erste und die letzte Reihe der Übersichtstabelle, so ist leicht ersicht-

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 90. 1913.

lich, dass die Vermehrung des Minutenvolums von 3,7 auf 4,4 Liter genau der Stoffwechselvermehrung von 200 auf 236 ccm per Minute entspricht, wie der veränderte Ausnutzungskoeffizient auch dem Grade der Anämie entspricht. Eine schönere Illustration der verschiedenen Bedeutung für den Kreislauf, die diesen beiden Funktionen zukommt, kann man sich kaum denken. Aber zwischen diesen beiden Perioden liegen — abgesehen von den Herbstversuchen 1912 —

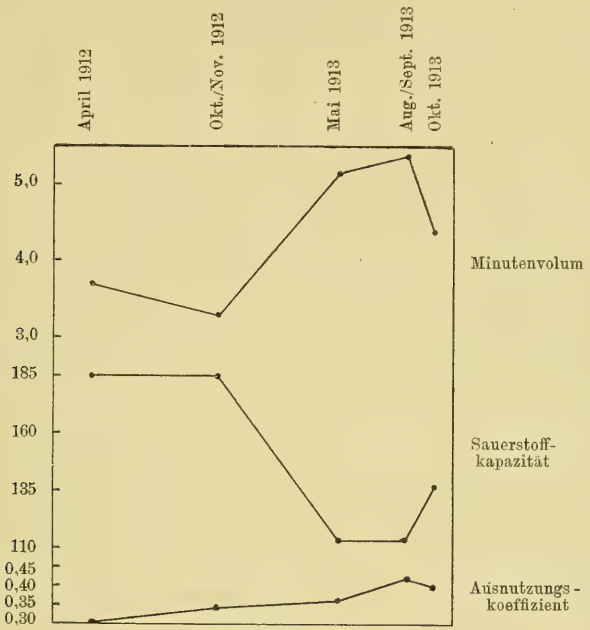


Fig. 1.

zwei andere Versuchsperioden, die sich nicht unter denselben Gesichtspunkt hineinbringen lassen. In der Versuchsreihe für Mai sollte man auf Grund des Stoffwechsels und der Sauerstoffkapazität ein Minutenvolum von ungefähr 4,0 Liter und einen Ausnutzungskoeffizienten von 0,48 erwarten. Da ich mit Sicherheit von vorübergehenden, nervösen Einflüssen bei dieser Versuchsperson absehen zu können glaube, indem die betreffende Person eines der ruhigsten und regelmässigsten unter allen von mir untersuchten Individuen und zugleich in der Technik des Versuches sehr geübt ist, bestehen meiner Meinung nach nur zwei Erklärungsmöglichkeiten, entweder dass die Minutenvolumvergrösserung von einer mit der Gravidität in Verbindung stehenden Erweiterung der Gefässe herrührt, oder

dass das Minutenvolum vermehrt worden ist wegen eines vermehrten Blutvolums, einer Hydrämie, die eine weit grössere Anämie, als tatsächlich vorliegt, simuliert. Wenn auch hydrämische Zustände während der Gravidität nicht unbekannt sind, und wenn individuelle Verhältnisse auch Zweifel darüber einflössen könnten, dass die recht starke Anämie in voller Ausdehnung reell sein sollte, so muss zugegeben werden, dass die letzterwähnte Möglichkeit nur eine Mutmassung ist. Die erstere Möglichkeit hat weit mehr für sich, insoforn gegeben ist, dass während der Gravidität ansehnliche Gefässerweiterungen in grossen Gefässgebieten stattfinden; es findet nicht nur eine allgemeine Fluktion zu den Beckenorganen, sondern speziell eine sehr starke Entwicklung der Gefässe des Uterus statt, sowohl eine Erweiterung der bereits vorhandenen Blutbahnen als auch eine Neubildung von Gefässen. Das starke Wachstum des Corpus uteri findet nun, wie bekannt, in der ersten Hälfte der Gravidität statt, während die grosse Raumgehaltvermehrung des Organs in den späteren Monaten hauptsächlich von einer Ausdehnung herrührt. Andererseits ist die Stoffwechselvermehrung am grössten in der letzten Periode der Gravidität. Diese Daten lassen sich ohne Zwang mit meinen Versuchsresultaten in Verbindung bringen, indem gerade die Versuchsreihe von Mai eine grosse Vermehrung des Minutenvolums zu einem Zeitpunkt aufweist, wo der Stoffwechsel verhältnismässig wenig gestiegen ist, während die Verhältnisse in der nächsten Versuchsreihe, wo das Minutenvolum nur noch unbedeutend zugenommen hat, wo aber die Stoffwechselzunahme sehr ansehnlich ist, sich wiederum dem normalen nähern, d. h. sich unter die im vorhergehenden entwickelten Hauptgesichtspunkte eintragen lassen.

Die Resultate dieser Versuche können also unter demselben Gesichtspunkte betrachtet werden wie die gleichfalls in anderer Weise unerklärliche Vermehrung des Minutenvolums in Ruhe bei Muskeltrainierung. Wenn die Erklärung richtig ist, so rühren alle bisher nachgewiesenen Veränderungen des Minutenvolums von Veränderungen in den peripheren Gefässgebieten her, und man muss dann zu der Annahme berechtigt sein, dass auch die Minutenvolumvermehrung, die neben einer Steigerung des Stoffwechsels herläuft, von vasomotorischen Veränderungen herrührt, die irgendwie von der Intensität des Stoffwechsels abhängig sind. Eine Veränderung der Zusammensetzung der Gase des Blutes ist ohne Bedeutung für das Minutenvolum.

Zusammenfassung.

1. Das Minutenvolum des Herzens ist bei gesunden Menschen bei Ruhe in sitzender Stellung eine Funktion des respiratorischen Stoffwechsels.

2. Einem Stoffwechsel von etwa 200 ccm O_2 pro Minute entspricht ein Minutenvolum von 3,5—4,0 Liter.

3. Die Ausnutzung des Sauerstoffes des Blutes ist unter den gegebenen Bedingungen annäherungsweise konstant. Der Ausnutzungskoeffizient ist ungefähr 0,30, ein wenig höher bei Frauen, ein wenig niedriger bei Männern.

4. Das Minutenvolum schwankt infolge physikalischer Eingriffe, welche statische oder vasomotorische Veränderungen im Kreislauf hervorrufen.

5. Diese Wirkung auf das Minutenvolum kann durch kompensatorische Veranstaltungen von seiten des Organismus ganz oder teilweise kompensiert werden.

6. Das Minutenvolum wird durch eine Veränderung der Zusammensetzung der Gase des Blutes nicht beeinflusst, einerlei, wie diese Veränderung zustande kommt, wenn der respiratorische Stoffwechsel dadurch nicht verändert wird.

7. Wenn der Kreislauf infolge einer der unter 4. genannten Ursachen schwankt, während der Stoffwechsel unverändert ist, so verhält sich der Ausnutzungskoeffizient umgekehrt wie das Minutenvolum.

8. Die Pulsfrequenz hat keinen Einfluss auf die Grösse des Minutenvolums.

9. Das Schlagvolum des Herzens ist eine Funktion von untergeordnetem Interesse. Das Schlagvolum ist in allen Fällen eine durch die beiden unabhängigen Variablen, Minutenvolum und Pulsfrequenz, bestimmte, sekundäre Funktion.

10. Der Kreislauf ist, im ganzen genommen, nervösen Beeinflussungen unterworfen.

B. Arbeitsversuche.

Das diesbezügliche Material besteht ausser aus einer kleineren Anzahl von Ruheversuchen aus 68 Bestimmungen des Minutenvolums des Herzens bei Arbeit; in den meisten Fällen besitzen wir zugleich unmittelbar vorhergehende Bestimmungen des respiratorischen Stoffwechsels. Die Versuche wurden angestellt mit drei Männern und einer Frau. Sie umfassen ausser Versuchen in der früher be-

schriebenen Weise, von denen die Mehrzahl bei gewöhnlichem Druck, einzelne bei niedrigerem Druck stattfanden, auch ganz vereinzelte Versuche, bei denen die betreffende Versuchsperson das Ergometer mit der Hand drehte.

Obgleich der Hauptzweck dieser Versuche eine Untersuchung der Herzfunktion bei Arbeit ist, wird es doch natürlich sein, auch andere Fragen, zu deren Beleuchtung die Versuche beitragen können, wie die Frage, was man von dem respiratorischen Stoffwechsel aus in betreff der Art der Abbauprozesse schliessen kann, und die Frage von der mechanischen Nutzwirkung, sowie von der Bedeutung der Trainierung, zur Erörterung mitherzuanziehen. Namentlich in betreff solcher Fragen sind die hier mitgeteilten Versuche doch keineswegs entscheidend; sie können nur dazu dienen, von den gegebenen Voraussetzungen aus die genannten Probleme sowie die Wege, auf denen sie sich möglicherweise lösen lassen, zu beleuchten und dadurch gelegentlich Winke in betreff des Plans künftiger Versuche auf diesen Gebieten abgeben. Deshalb wird auch nicht die grosse Literatur über diese Fragen hier durchmustert, noch besprochen werden, sondern es wird nur eine einzelne, neuere Arbeit einer eingehenderen Kritik unterworfen werden.

Die Versuchspersonen sind:

J. J., 32 Jahre alt, Gewicht ca. 75 kg, sportsmässiger Radfahrer. War im Herbst 1913 besonders gut trainiert; eine damals angefangene Versuchsreihe wurde wegen eines Falles auf der Fahrradbahn unterbrochen. Begann erst nach dem Abschluss der hier behandelten Versuchsreihe wieder Rad zu fahren und war also zur Zeit der Versuche durchaus ausser Training. Die Versuche fallen 3—3½ Stunden nach einer leichten Morgenmahlzeit.

J. L., 44 Jahre alt, Gewicht 63 kg, betreibt, wenn auch nur in geringem Umfange, körperliche Übungen und ist nie ganz ausser Training. Fing ungefähr mitten in der Versuchsperiode an, nach dem Laboratorium zu radeln. Die Versuche fallen 2½—3 Stunden nach einer sehr leichten Morgenmahlzeit.

V. M., 23 Jahre alt, Gewicht 64 kg, betreibt gleichfalls körperliche Übungen und ist bis auf einen gewissen Grad immer in Training. Radelte während der ganzen Versuchsperiode nach dem Laboratorium. Morgenmahlzeit zu unregelmässigen Zeiten, 1—3 Stunden vor dem Versuch, und von verschiedener Quantität.

Tabelle XI A.

Datum	Nr.	Versuchsdauer Min.	Ventilation pro Minute, direkt Liter	Ventilation pro Minute bei 37° C. gesättigt	Respirationsfrequenz	Volum einer Exspiration bei 37° C. ccm	CO_2 in der Exspirationsluft %	O_2 in der Exspirationsluft %	CO_2 in der Alveolarluft berechnet % und mm Hg	Sauerstoffaufnahme pro Minute ccm	Respirationsquotient	Arbeit in mkg pro Minute (Tabelle B)	Anmerkungen
J. J. 1914.													
18. April	1	5	15,2	16,7	18,35	910	3,85	16,75	4,80 35,1	606	0,883	137,5	Gesamter „schädlicher Raum“ bei 37° C. 182 ccm.
12. März	2	5	17,8	—	—	—	—	—	—	797	0,925	235	
18. „	3	5	24,9	27,6	19,5	1414	4,87	15,81	5,58 39,4	1171	0,925	429	
3. „	4	5	31,2	—	—	—	—	—	—	1645	0,938	684	
6. „	5	5	32,2	—	—	—	—	—	—	1759	0,888	739	
23. „	6	4	32,0	35,6	19,4	1835	5,93	14,58	6,58 46,3	1880	0,904	826	
10. „	7	5	36,4	—	—	—	—	—	—	1973	0,973	838	
9. „	8	5	43,7	—	—	—	—	—	—	2407	0,962	1084	
7. „	9	5	44,8	—	—	—	—	—	—	2510	0,953	1116	
16. „	10	5	50,2	55,7	25,8	2160	6,29	14,76	6,84 47,7	2750	1,010	1287	
17. „	11	4	56,2	62,7	26,1	2400	6,34	14,60	6,85 47,7	3204	0,990	1452	

Tabelle XIIA.

Datum	Nr.	Versuchsdauer Min.	Ventilation pro Minute, direkt Liter	Ventilation pro Minute bei 37° C. gesättigt	Respirationsfrequenz	Volum einer Exspiration bei 37° C. ccm	CO_2 in der Exspirationsluft %	O_2 in der Exspirationsluft %	CO_2 in der Alveolarluft berechnet % u. mm Hg	Sauerstoffaufnahme pro Minute ccm	Respirationsquotient	Arbeit in mkg pro Minute (Tabelle B)	Anmerkungen
J. L. 1914.													
17. April	1	4	13,0	14,2	8,8	1615	3,31	17,55	3,75 27,2	410	0,984	78	Gesamter „schädlicher Raum“ bei 37° C. = 192 ccm.
18. „	2	5	14,4	15,7	9,4	1670	3,76	16,90	4,24 31,0	547	0,898	147,5	
1. „	3	5	13,4	14,8	9,7	1525	4,33	16,07	4,95 34,4	616	0,848	181	
13. März	4	5	15,2	—	—	—	—	—	—	782	0,779	260	
24. „	5	5	25,2	28,0	14,7	1905	5,07	15,50	5,63 39,8	1272	0,905	502	
31. „	6	4	30,2	32,9	14,3	2300	4,98	15,74	5,43 38,9	1441	0,933	586	
21. „	7	5	28,2	30,7	13,4	2290	5,13	15,35	5,60 39,0	1419	0,886	589	
7. April	8	4	48,8	53,2	31,1	1710	4,05	16,98	4,55 31,7	1697	1,008	709	
1. „	9	4	42,8	46,85	18,8	2494	4,89	16,07	5,20 37,9	1893	0,989	806	
18. März	10	5	44,8	49,4	18,5	2670	5,11	15,93	5,50 38,8	2015	1,010	867	
28. „	11	4	52,5	57,7	22,8	2535	4,38	16,58	4,73 33,6	2086	0,986	900	
26. „	12	5	51,8	56,8	19,65	2890	4,95	16,18	5,30 36,8	2158	1,036	935	
14. April	13	4	62,2	68,2	23,8	2865	4,46	16,87	4,78 34,0	2250	1,100	979	
27. März	14	3	75,0	82,8	29,5	2810	4,04	17,49	4,34 30,3	2220	1,204	1144	
18. April	15	3	83,3	90,2	31,6	2855	3,96	17,49	4,24 31,0	2547	1,172	1308	

Tabelle XIII A.

Datum	Nr.	Versuchsdauer Min.	Ventilation pro Minute direkt Liter	Ventilation pro Minute bei 37° C. gesättigt	Respirationsfrequenz	Volum einer Exspiration bei 37° C. ccm	CO_2 in der Exspirationsluft %	O_2 in der Exspirationsluft %	CO_2 in der Alveolarluft berechnet % u. mm Hg	Sauerstoffaufnahme pro Minute ccm	Respirationsquotient	Arbeit in mkg pro Minute (Tabelle B)	Anmerkungen
V. M. 1914.													
12. März	1	5	16,6	—	—	—	—	—	—	885	0,868	274	Gesamter „schädlicher Raum“ bei 37° C. = 164 ccm
10. „	2	5	21,8	—	—	—	—	—	—	1140	0,924	414	
25. „	3	4	26,8	29,5	10,1	2920	6,24	14,27	6,61 46,3	1630	0,908	628	
6. „	4	5	34,2	—	—	—	—	—	—	1891	0,974	755	
26. „	5	5	31,2	34,2	12,1	2820	6,16	14,76	6,55 45,5	1710	0,983	767	
13. „	6	5	35,6	—	—	—	—	—	—	1970	0,980	792	
7. „	7	4	39,2	—	—	—	—	—	—	2061	1,055	832	
20. „	8	3	40,3	43,8	13,25	3305	6,40	14,81	6,73 47,1	2157	1,040	1014	
17. „	9	4	41,25	45,5	14,9	3050	5,78	15,03	6,10 42,5	2189	0,968	—	
16. „	10	4	50,0	55,1	16,5	3340	5,91	15,20	6,21 43,3	2524	1,025	1060	

Tabelle XIV A.

Datum	Nr.	Versuchsdauer Min.	Ventilation pro Minute direkt Liter	Ventilation pro Minute bei 37° C. gesättigt	Respirationsfrequenz	Volum einer Exspiration bei 37° C. ccm	CO_2 in der Exspirationsluft %	O_2 in der Exspirationsluft %	CO_2 in der Alveolarluft berechnet % u. mm Hg	Sauerstoffaufnahme pro Minute ccm	Respirationsquotient	Arbeit in mkg pro Minute (Tabelle B)	Anmerkungen
Frau M. 1914.													
19. März	1	5	11,8	—	—	—	—	—	—	545	0,820	146	Gesamter „schädlicher Raum“ bei 37° C. = 165 ccm.
21. „	2	5	17,6	19,4	24,6	789	4,51	16,14	5,70 39,7	766	0,911	247	
31. „	3	5	22,8	24,7	33,1	745	4,39	16,45	5,64 40,4	927	0,958	320	
26. „	4	4	23,5	26,0	27,7	937	5,01	15,94	6,09 42,3	1051	0,985	380	
28. „	5	3,5	24,9	27,6	31,6	874	4,85	16,22	5,97 42,5	1070	1,020	386	

Tabelle XV A.

Datum	Nr.	Versuchsdauer Min.	Ventilation pro Minute, direkt Liter	Ventilation pro Minute, bei 37° C. gesättigt	Respirationsfrequenz	Volum einer Expiration bei 37° C. ccm	CO_2 in der Exspirationsluft %	O_2 in der Exspirationsluft %	CO_2 in der Alveolarluft berechnet % u. mm Hg	Sauerstoffaufnahme pro Minute ccm	Respirationsquotient	Arbeit in mkg pro Minute (Tabelle B)	Anmerkungen
J. L. 1914.													
17. April	1	5	8,8	9,7	5,6	1725	3,21	17,25	3,61 26,2	312	0,822	25	Gesamter „schädlicher Raum“ bei 37° C. = 192 ccm.
16. „	2	5	31,2	33,8	20,15	1680	3,54	17,31	3,99 28,9	1041	0,948	305	
16. „	3	4	38,7	42,4	17,3	2450	3,61	17,61	3,92 28,4	1165	1,084	351	

Frau M., 38 Jahre alt, Gewicht 50 kg, radelt nicht. War in jeder Beziehung in körperlicher Arbeit ganz untrainiert. Sehr kleine Morgenmahlzeit ca. 2 Stunden vor den Versuchen.

Die Hauptreihe der Versuche ist übersichtshalber für jede Versuchsperson in drei Tabellen geteilt, von denen die erste, A, die Respirationsversuche, die zweite, B, die zur Berechnung der Nutzwirkung notwendigen Daten, die dritte, C, die Kreislaufversuche enthält. Die Versuche sind in allen drei Tabellen nach der Grösse der Arbeit geordnet und mit denselben laufenden Nummern versehen. Im übrigen wird die Ordnung des Stoffes aus den Tabellen hervorgehen. Es wird am natürlichsten fallen, sich zuerst mit den Respirationsversuchen zu beschäftigen.

(Siehe die Tabelle XI A [S. 319], XII A [S. 320], XIII A u. XIV A [S. 321] und XV A)

Betrachtet man die einzelnen Kolumnen der Tabellen, so sieht man, dass die Ventilation im grossen ganzen der Arbeit proportional ist. Bei J. J. findet man verhältnismässig hohe Werte in den Versuchen 4 und 5, den beiden zuerst angestellten Versuchen; übrigens ist die Reihe eine gleichmässige. In den Versuchen mit J. L. finden sich dagegen mehrere Inversionen, so die Versuche 2 und 3, sowie die übrigens fast identischen Versuche 6 und 7. Ferner haben die

Versuche 8 und 11 eine grössere Ventilation als die nachfolgenden; diese beiden Versuche wurden bei bedeutend schnellerem Tempo gefahren als die übrigen; besonders gilt dies von Versuch 8, ein Umstand, der kaum ohne Bedeutung ist, und auf den wir mehrmals Gelegenheit haben werden zurückzukommen. Auch die Art der Arbeit scheint für die Ventilation von Bedeutung zu sein, wie die in der Tabelle XV besprochenen Versuche mit J. L. zeigen. Einer Arbeit von 351 kgm entspricht hier eine Ventilation von ungefähr 39 Liter oder ebensoviel wie einer Arbeit der doppelten Grösse in den Versuchen der Haupttabelle. In der Tabelle XIII bilden die Versuche 4 und 5, von denen 4 der erste Arbeitsversuch ist, gleichfalls eine Inversion; in dem letzteren Versuch scheint also wie in den Versuchen 4 und 5 der Tabelle XI infolge fehlender Übung überventiliert worden zu sein; im übrigen sind aber die Versuche dieser Tabelle schwerer zu beurteilen als die vorhergehenden. In den Versuchen 8 und 10 ist die Arbeit ungefähr dieselbe, aber der Unterschied der Ventilation beträgt 25 %; in Versuch 9 ist die Grösse der Arbeit unbekannt, aber allenfalls viel kleiner als in den beiden obengenannten. Die Ventilation liegt zwischen diesen, V. M. war an dem betreffenden Versuchstag sehr „unaufgelegt". Tabelle XIV ist in betreff der Ventilation regelrecht. — Die Ventilation nimmt also mit der Arbeit zu, aber die Zunahme ist individuell verschieden. Der Unterschied ist jedoch bei der leichten Arbeit recht unbedeutend, tritt dagegen bei der starken Arbeit kräftig hervor. Man hat für:

	J. J.		J. L.	
Arbeit in Kilogrammeter	137,5	1287	147,5	1308
Alveolare Ventilation in Liter . .	13,4	51,0	13,9	84,1

Bei sehr starker Arbeit ventiliert also J. L. viel stärker als J. J., ein Verhältnis, das, im Zusammenhang mit den folgenden Tabellen betrachtet, ein gewisses Interesse darbietet, indem es sich zeigt, dass J. L. mit einem viel geringeren Minutenvolum arbeitet als J. J.

In betreff der Respirationsfrequenz sind die Aufschlüsse recht mangelhaft, abgesehen von dem Falle J. L., bei dem die Frequenz nur in einem Versuche fehlte. Folgende Zusammenstellung gibt uns ein Bild von den Schwankungen bei den beiden ersten Versuchspersonen:

	J. J.		J. L.	
Arbeit in Kilogrammeter	137,5	1287	147,5	1308
Respirationsfrequenz	18,35	25,8	9,4	31,6

Bei J. L. finden sich besonders hohe Frequenzen in den beiden Versuchen, die bei sehr schnellem Tempo gefahren wurden. Die recht niedrige Frequenz bei V. M. nimmt verhältnismässig wenig zu bei Arbeit, während die sehr hohe Frequenz bei Frau M. in ganz unregelmässiger Weise zu schwanken scheint.

Die Respirationstiefe steigt im ganzen mit der Frequenz. In dem Falle J. L. wird bei einer Arbeit von 900 kgm pro Minute ein Niveau von 2800—2900 ccm erreicht. Die beiden Versuche, in denen die Frequenz auffallend hoch war, weichen hier in der entgegengesetzten Richtung ab. Bei J. J., dessen Vitalkapazität sehr gross ist, nimmt die Respirationstiefe die ganze Reihe hindurch zu, erreicht aber, der geringeren Ventilation entsprechend, kein so hohes Niveau wie bei J. L. In den beiden anderen Fällen schwankt die Tiefe der Respirationen sehr wenig, aber in dem einen Fall, V. M., liegt das Niveau ausserordentlich hoch, in dem anderen, Frau M., dagegen sehr niedrig, dem grossen Unterschied der Vitalkapazität der beiden Versuchspersonen entsprechend.

Die alveolare Kohlensäurespannung wurde mittels Bohr's Formel[1]) aus der durchschnittlichen Tiefe der Exspiration, der Grösse des „schädlichen Raumes" und der Zusammensetzung der Exspirationsluft berechnet. (In allen Fällen, wo nicht ausdrücklich etwas anderes angeführt ist, wird angenommen, dass die Inspirationsluft 0,06 % CO_2 und 20,94 % O_2 enthält.) Krogh und Lindhard[2]) haben gezeigt, dass diese Methode völlig zuverlässige Resultate ergibt, wenn man die Grösse des „schädlichen Raumes" kennt. Die im hiesigen Laboratorium ausgebildete Methode zur direkten Probeentnahme von Alveolarluft, welche dem Abschluss der Exspiration entsprechende Resultate ergibt, ist in vielen Fällen anwendbar, wo es sich um relative Werte der alveolaren Spannungen handelt, aber eben in dem vorliegenden Falle weniger geeignet, weil die Abweichung der gefundenen Zahlen von der mittleren Spannung mit der Respirationstiefe schwankt.

Es war lange und ist noch immer eine strittige Frage, ob die alveolare CO_2-Spannung bei Muskelarbeit steigt oder fällt. Zuverlässige Bestimmungen liegen bislang noch nicht vor. Zuntz[3])

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 2 S. 248. 1890.
2) The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 431. 1914.
3) Höhenklima und Bergwanderungen. Kapitel 11. Berlin 1906.

und seine Mitarbeiter legen sehr wenig Gewicht auf die CO_2-Spannung, die sie jedoch zunächst als niedriger bei Arbeit als bei Ruhe betrachten. Durig[1]) findet bei sich selbst die alveolare CO_2-Spannung grösser bei Arbeit als bei Ruhe; sie ist dagegen unverändert bei seinen Mitarbeitern. Haldane und Priestley[2]) finden die CO_2-Spannung bei Arbeit gesteigert, während Haldane und seine Mitarbeiter auf dem Pikes Peak[3]) behaupten, dass die alveolare Kohlensäurespannung im Niederlande in der Regel zunimmt, im Hochlande dagegen in den meisten Fällen während der Muskelarbeit abnimmt. Diese Untersuchungen sind jedoch nicht hinreichend. Den deutschen Untersuchern gebrach es an der nötigen Kenntnis des „schädlichen Raumes", und die von Haldane und Priestley ausgebildete Methode ist, wie Krogh und Lindhard[4]) dargetan haben, bei Arbeit durchaus unanwendbar.

Krogh und Lindhard[5]) fanden für die Versuchsperson J. L., dass die alveolare CO_2-Spannung bei Arbeit nicht oder nur sehr wenig gesteigert war. Dieselben Untersucher haben nachgewiesen, dass die Erregbarkeit des Atemzentrums für CO_2 bei Muskelarbeit gesteigert ist, dass die Erregbarkeitsveränderung von einer zentralen Einstellung herrührt, die momentan zu Anfang der Arbeit vonstatten geht, ferner, dass in Übereinstimmung mit dieser Erregbarkeitsveränderung die alveolare CO_2-Spannung während des Anfangs der Arbeit sehr niedrig ist, und dass der respiratorische Quotient in der Regel in dieser ersten Periode infolge von Kohlensäureauswaschung über 1 zunimmt. Daraus kann man schliessen, dass die CO_2-Spannung während der Arbeit sich individuell verschieden verhalten muss, je nachdem die Erregbarkeit des Atemzentrums mehr oder weniger im Verhältnis zum Ruhezustand geändert ist. Bei demselben Individuum hat man zu erwarten, dass die Erregbarkeitsveränderung um so stärker ist, je anstrengender die betreffende Arbeit empfunden wird, sei es, dass die Arbeit durch eine Vermehrung der Belastung oder durch Beschleunigung oder durch unbequeme Arbeitsform vergrössert worden ist, indem ganz augenscheinlich auf die erwartete,

1) Über das Verhalten der Atemmechanik und der Alveolartension S. 80. Wien 1910.

2) The Journ. of Physiol. vol. 32 p. 225. 1905.

3) Philosoph. Transactions B. vol. 203 p. 225 ff. 1913.

4) The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 431. 1914.

5) The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 112. 1913.

subjektive Empfindung der Anstrengung hin eingestellt wird. Betrachtet man die Tabellen, so sieht man bei J. J., dessen gewöhnliche CO_2-Spannung ungefähr 39 mm beträgt, dass diese während der Arbeit in drei Fällen zugenommen hat; in einem Falle ist sie unverändert, und in einem Falle hat sie, wie im Versuch von Tabelle XVIII A, abgenommen; in den drei Versuchen von Tabelle XVII A ist von einer ganz geringen Zunahme die Rede. Diese Versuche deuten vorläufig auf keine Gesetzmässigkeit. Die Versuche mit J. L., dessen Alveolarspannung bei Ruhe ungefähr 37 mm CO_2 beträgt, weisen keine grössere Regelmässigkeit auf. Betrachtet man die Reihe als ein Ganzes, so findet man in ihrer Mitte einige Versuche, in denen die Kohlensäurespannung in geringem Grade gesteigert ist, während sie sowohl in Versuchen bei kleinerer Arbeit, als in Versuchen, wo die Arbeit sich der maximalen Grösse nähert, entschieden niedriger ist als normal. Die CO_2-Spannung ist gleichfalls niedrig in den Versuchen in Tabelle XV und ferner in allen Versuchen mit J. L. in den Tabellen XVII A und XVIII A. Bei V. M. liegen alle die gefundenen CO_2-Spannungen höher als bei Ruhe gewöhnlich; die beiden Versuche aber, welche die grösste Anstrengung kosteten, ergaben die niedrigsten Zahlen; in Tabelle XIV dagegen nimmt die CO_2-Spannung alle vier Versuche hindurch gleichmässig mit der Arbeit zu.

Auf Grund der beiden langdauernden Versuche mit J. J. und J. L. kann es als unzweifelhaft betrachtet werden, dass die Versuche hinreichend lange gedauert haben, so dass die Verhältnisse, was die Akkomodation an die Arbeit betrifft, stabil geworden sind; namentlich tritt dies bei J. J. schön hervor, wo die alveolare CO_2-Spannung nach 10 Minuten und nach einer Stunde Arbeit genau dieselbe ist. Übrig bleibt die Möglichkeit, dass die Kohlensäurespannungen durch die Technik des Versuches, namentlich die Unannehmlichkeit des Mundstückes beeinflusst sein können. Eine wie grosse Rolle dieses Moment spielen kann, lässt sich nicht entscheiden.

Die gefundenen Zahlen machen beim ersten Anblick einen durchaus chaotischen Eindruck. Es ist allenfalls sicher, dass zwischen der Kohlensäurespannung und der Grösse der Ventilation oder des Stoffwechsels kein Verhältnis besteht, wie auch keine direkte Verbindung mit der Grösse der Arbeit zu verspüren ist. Bei J. L., dem am besten untersuchten Fall, finden sich die niedrigen CO_2-Spannungen bei der schwersten und der leichtesten Arbeit, beim Fahren auf

unbelastetem Ergometer, ferner in den Versuchen, wo die Geschwindigkeit besonders gross war, und schliesslich in den Versuchen, welche Arbeit mit der Hand betreffen, kurz in allen denjenigen Fällen, die in irgendeiner Weise abweichen, während sich die hohen Spannungen in Versuchen mit mittelgrosser Belastung und Fahrtgeschwindigkeit finden. Man muss deshalb behaupten, dass das Verhalten der alveolaren Kohlensäurespannung in den Versuchen die oben ausgesprochenen Ansichten bestätigt, nach denen man bei Arbeit nicht zu erwarten hat, dass die alveolare Kohlensäurespannung zur Ventilation in einem direkten Verhältnis steht, nach denen aber ihr Niveau durch die zentral eingestellte Erregbarkeit des Atemzentrums bestimmt wird.

Wenn dem so ist, so ist es auch gegeben, dass man den respiratorischen Stoffwechsel nicht mittels der Kohlensäureausscheidung bestimmen kann, es sei denn, dass man imstande ist, dafür zu sorgen, dass das Versuchsindividuum während des Versuches psychisch indifferent ist. Es ist ein Missverständnis, den Stoffwechsel mittels der CO_2-Ausscheidung in Respirationsversuchen mit willkürlicher Respirationsfrequenz bestimmen zu wollen, wie dies von Liljestrand und Wollin[1]) versucht worden ist. Es ist gleichfalls verfehlt, den Einfluss der Gehirnarbeit auf den Stoffwechsel mittels der Kohlensäureausscheidung bestimmen zu wollen, wie Becker und Olsen[2]) dies zu können geglaubt haben. Man weiss, dass eine Einstellung auf Arbeit individuell verschieden sein kann, und es ist sehr wahrscheinlich, dass sie auch je nach der Art der Arbeit verschieden ist; man weiss, dass sie in gewissen Fällen sozusagen momentan vonstatten gehen kann; aber ob sie auch mehr sukzessive verlaufen kann, weiss man nicht. Bevor aber alle die hier genannten Verhältnisse genügend aufgeklärt werden, sind Stoffwechselbestimmungen in kurzdauernden Versuchen, unter welchen das Versuchsindividuum nicht psychisch indifferent war, ohne Wert. Namentlich tritt das hier behandelte Verhältnis scharf hervor in einigen Versuchen von Campbell, Douglas, Haldane und Hobson[3]), die auf eine Untersuchung der Erregbarkeit des Atemzentrums für CO_2 abzielen, und bei denen die Versuchsperson

1) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 199. 1913.
2) Det Kgl. Vidensk. Selskabs Skrifter, 7. Række, København 1913.
3) The Journ. of Physiol. vol. 46 S. 301. 1913.

während des Versuches selbst mit Probeentnahme der Alveolarluft und Luftanalyse beschäftigt wird und somit eine zentrale Einstellung der Erregbarkeit desjenigen Zentrums unternimmt, das man eben im Begriffe ist, auf eine ganz andere Beeinflussung hin zu untersuchen, ohne dass man irgendwie imstande ist, zwischen der Wirkung dieser verschiedenen Eingriffe zu unterscheiden. Das Resultat dieser Untersuchung war denn auch, dass sich unter 41 CO_2-Versuchen nicht weniger als zehn fanden, wo die CO_2-Spannung niedriger ist als im Ausgangsversuche, wo also nachweislich fremde Beeinflussungen stattgefunden haben. In einem Fall stieg die Ventilation gar bis auf 178 % des Ausgangswertes, ohne dass die alveolare Kohlensäurespannung gesteigert wurde. Merkwürdigerweise scheint dies die Verfasser nicht beunruhigt zu haben.

Es lässt sich dagegen nicht einwenden, dass die betreffende Arbeit nur gering war; die Versuche tun deren Bedeutung dar, und meine oben mitgeteilten Versuche zeigen, wie bereits erwähnt, dass die zentrale Einstellung in keinem bestimmten Verhältnis zur Grösse der Arbeit steht. Es kann hinzugefügt werden, dass der „schädliche Raum“ in allen von mir mitgeteilten Fällen sehr sorgfältig bestimmt wurde, und es liegen in betreff der beiden ersten Versuchspersonen lange Reihen von Ruheversuchen vor, welche zeigen, dass die in Frage stehende Funktion bei diesen Personen sogar ungemein regelmässig ist, wenn die Versuche bei psychisch indifferentem Zustand angestellt werden[1]).

Es ist von besonderem Interesse, die alveolare CO_2-Spannung in Verbindung mit dem Respirationsquotienten zu betrachten. Diese Grösse hat man teils zur Berechnung der Art der Abbauprozesse, teils zur Berechnung der Energieentwicklung angewandt.

Benedict und Cathcart[2]) haben in ihrer grossen Abhandlung über die Muskelarbeit auf Grund des Respirationsquotienten feststellen zu können gemeint, dass bei Muskelarbeit vorzugsweise Kohlehydrat abgebaut wird. Dieser Schluss ist gewiss verfrüht. Benedict und Cathcart finden, wenn sie die Quotienten bei Ruhe und bei Arbeit zusammenstellen, einen höheren Quotienten bei Arbeit, und gleichfalls finden sie, dass die Quotienten sich mit der Grösse der Arbeit steigern. Dasselbe wird man auch in meinen

1) J. Lindhard, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 26 S. 221. 1912.
2) Muscular Work, a Metabolic Study etc. Washington 1913.

Versuchen finden, sogar in weit ausgeprägterem Grade. Von allen vier Versuchspersonen gilt, dass die letzten Versuche, d. h. die Versuche, welche die schwerste Arbeit vertreten, Quotienten von 1 und darüber aufweisen. Bei J. L. finden sich solche Quotienten zugleich in Versuch 10, dem ersten Versuch bei strenger Arbeit, sowie in Versuch 8, der bei ungemein schnellem Tempo gefahren wurde, und schliesslich auch in dem letzten Versuch von Tabelle XV, wo die Arbeit an und für sich sehr klein ist, wo aber die Arbeitsart eine

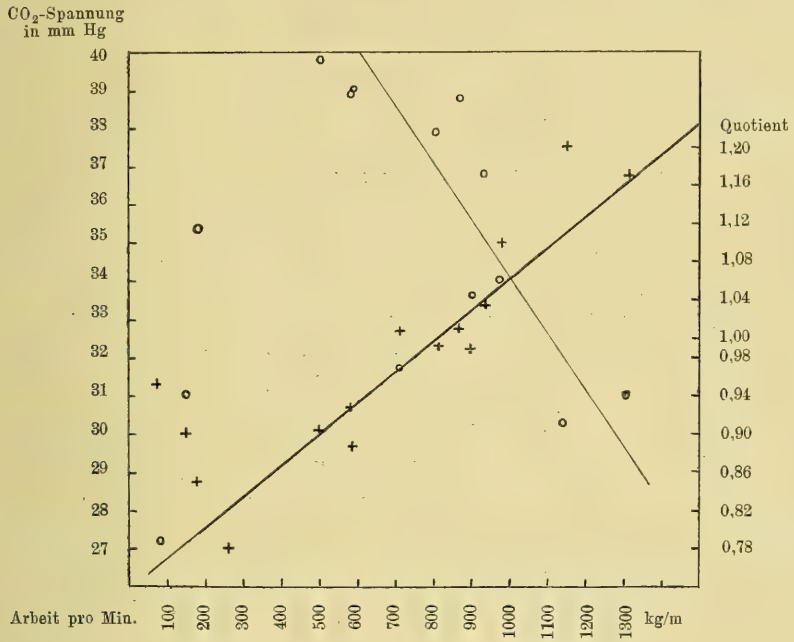


Fig. 2. × Quotient, ○ CO_2-Spannung.

unbequeme und der Versuch somit ein recht anstrengender war. Da der Unterhaltungsstoffwechsel bekanntlich notwendigerweise einen Abbau von Proteinstoffen erfordert, wird der respiratorische Quotient, auch wenn die Muskelarbeit ausschliesslich auf Kosten von Kohlehydraten stattfindet, nie 1 erreichen können. In den Arbeitsversuchen ist indessen zu wiederholten Malen der Quotient grösser als 1, was gelegentlich auch bei Benedict und Cathcart's Versuchen vorkommt, und das Vorkommen dieser hohen Quotienten ist ein derartiges, dass sie nicht als zufällig betrachtet werden können, und jedenfalls einige davon betragen so viel mehr als 1, dass zufällige Versuchsfehler als Ursache ausgeschlossen werden können.

Vergleicht man nun bei J. L. die Respirationsquotienten mit den alveolaren Kohlensäurespannungen, wie in Fig. 2 veranschaulicht, sieht man sehr deutlich, dass von den ersten drei bis vier Versuchen, in denen die Arbeit eine minimale war, abgesehen, zwischen den beiden Funktionen ein umgekehrtes Verhältnis besteht; nur die beiden Versuche mit sehr grosser Fahrtgeschwindigkeit bilden auch in dieser Beziehung eine Ausnahme. Daraus folgt aber wiederum, dass der Quotient keinen Ausdruck der stattfindenden Abbauprozesse abgeben kann, sondern ein Resultat der mehrmals erwähnten, nervösen Einstellung der Respiration und des Kreislaufes auf Arbeit sein muss. Dass der Quotient nicht durch die Art des Stoffwechsels bestimmt sein kann, folgt übrigens bereits daraus, dass der Quotient über 1 zunehmen kann, da eine Umlagerung von Kohlehydrat in Fett doch wahrscheinlich kaum unter diesen Umständen stattfinden kann. Die nämliche, gegenseitige Abhängigkeit zwischen den genannten Funktionen liegt andeutungsweise auch bei den übrigen Versuchspersonen vor; aber die untersuchten Fälle sind zu gering an Zahl, um weitere Anhaltspunkte abgeben zu können.

Wenn sich indessen eine derartige Abhängigkeit überhaupt nachweisen lässt, so ist es unberechtigt, vom Quotienten auf die Art der Abbauprozesse folgern zu wollen, es sei denn, dass man imstande ist, darzutun, dass der Quotient in dem gegebenen Falle nicht auf nervösem Wege beeinflusst worden ist. Es ist ebensowenig berechtigt, vom Quotienten auf den Kalorienwert des Sauerstoffes schliessen zu wollen. Man kann mit recht grosser Sicherheit davon ausgehen, dass Quotienten von über 1 „nervös“ sind; ob aber ein Quotient von z. B. 0,93 es ist, lässt sich nicht mit zuverlässigen Mitteln entscheiden. Die Versuche von Tabelle XVII A, die genau wie Benedict und Cathcart's Versuche ausgeführt wurden, zeigen, dass der Quotient sich nicht im Laufe der ersten Stunden wesentlich ändert. Man kann daher die Quotienten meiner Versuche als ebenso zuverlässig betrachten wie die amerikanischen.

Auf Grund des oben in betreff der Kohlensäurespannung Entwickelten könnte man annehmen, dass der Quotient von der Technik der Versuche beeinflusst wäre. Es ist, wie jedermann, der sich solchen Versuchen unterworfen hat, wissen wird, eine Unannehmlichkeit, mit aufgesetzter Nasenklemme durch ein Mundstück respirieren zu sollen, auch wenn Leitungen, Ventil usw. genügend weit sind, um eine unbehinderte Ventilation sicherzustellen. Das

reine Mundatmen ruft eine unangenehme, bei längerdauernden Versuchen mit starker Ventilation oft recht genierende Trockenheitsempfindung in Mund und Schlund hervor, und die Nasenklemme kann in der Nase unangenehme Hitzeempfindung veranlassen. Man empfindet es immer als eine Erleichterung, von diesen Instrumenten befreit zu werden, und es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass der Quotient auf diesem Wege beeinflusst sein mag, wenn man auch kaum annehmen kann, dass dadurch erzeugte Schwankungen besonders gross sind. Andererseits ist es aber sehr wohl denkbar, dass der Quotient allenfalls bei der schweren Arbeit, die sich der Grenze der Leistungsfähigkeit des Individuums nähert, es überhaupt zu keinem Zeitpunkt so weit bringt, dass er einen Ausdruck der stattfindenden Abbauprozesse darstellt. Es ist ganz augenscheinlich, dass der Quotient am stärksten zunimmt, wenn man sich „zusammennimmt", um den Versuch durchzuführen, sei es, dass es darauf ankommt, bei schnellerem Tempo als der Gewohnheit gemäss zu fahren, oder dass es sich um eine grössere Belastung als den Kräften der Versuchsperson entsprechend handelt oder schliesslich, wie bei den Versuchen mit J. L. in Tabelle XV, um eine unbequeme Arbeitsform. Unter solchen Verhältnissen muss das Versuchsindividuum stets bis auf einen gewissen Grad die Aufmerksamkeit auf den Versuch hingewandt haben und fortwährend eine gewisse Anspannung leisten, um den Versuch bei dem einmal gegebenen Tempo durchzuführen. Es ist überaus wahrscheinlich, dass dies eben dasselbe bedeutet, wie wenn man sich im voraus auf die Arbeit einstellt, nämlich zentrale Impulse an den Kreislauf- und Respirationsmechanismus, die in betreff des letzteren in einer gesteigerten Erregbarkeit des Atemzentrums resultieren, woraus sich wiederum herabgesetzte alveolare Kohlensäurespannung und erhöhter Quotient, sowie als positiver Gewinn des Kreislaufes erhöhte alveolare Sauerstoffspannung ergeben werden. Diesen Ausweg ergreift man, wenn die Ansprüche so gross werden, dass sie einem über den Kopf zu wachsen drohen, und wenn man die Grenzen des in der Beziehung Möglichen erreicht hat, muss man „aufgeben". Es ist wahrscheinlich, dass die kräftige Ventilation in den Versuchen 14 und 15 mit J. L. in der Weise zu erklären ist. Allenfalls war die in Versuch 15 geleistete Arbeit bei J. L.'s damaligem Trainingszustand tatsächlich über die Kraft. Der Versuch würde sich kaum bei demselben Tempo mehr als 15—20 Minuten länger haben fortsetzen lassen.

Von den Quotienten aus, die man bei kurzdauernden Respirationsversuchen mit Mundstück und Nasenklemme findet, wird es nicht angemessen sein, Schlüsse über die Natur der Abbauprozesse zu ziehen, und dasselbe gilt von Quotienten, welche in Versuchen gefunden worden sind, die Schwierigkeiten in irgendeiner Richtung aufweisen, welche, wenn sie überwunden werden sollen, ein fortwährendes und bewusstes Achtgeben von seiten der Versuchsperson erfordern.

Benedict und Cathcart haben sicherlich dem Quotienten weit mehr Aufmerksamkeit angedeihen lassen, als er es verdient, und auf Grund des Quotienten viel weiter greifende Schlüsse aufgebaut, als er zu tragen vermag. Die Verfasser haben sich gelegentlich, wenn auch von mangelhaften Voraussetzungen aus, mit einer kritischeren Betrachtung des Quotienten abgegeben, indem sie sich dachten, dass die nach der Arbeit vorkommenden, niedrigen Quotienten von Veränderungen des Kohlensäurebestandes des Körpers herrühren könnten. Eben zu dem Zeitpunkt haben andere Forscher niedrigere alveolare CO_2-Spannungen gefunden als vor der Arbeit. Solche haben Benedict und Cathcart[1]) nicht nachweisen können, und sie schliessen daraus, dass sie nicht vorliegen. Dass ihnen der Nachweis nicht gelingen wollte, rührt doch sicherlich von der von ihnen angewandten Methode her. Die Verfasser liessen eine ungeübte Versuchsperson, von deren Intelligenz und Verständnis der Leser weniger überzeugt ist als die Verfasser, einige wenige Alveolarluftbestimmungen nach Haldane und Priestley ausführen, die sich in keiner Weise haben kontrollieren lassen und an Anzahl zu geringfügig sind, um durch ihren inneren Zusammenhang überzeugen zu können. Die sehr niedrigen, während der Arbeit gefundenen Werte deuten jedenfalls deutlich darauf hin, dass die Versuchsperson nicht imstande war, die Proben zu den richtigen Zeitpunkten zu entnehmen.

Die Konsequenz des hier Angeführten ist, dass man sich, wenn vom Stoffwechsel die Rede ist, nur mit der Sauerstoffaufnahme in den Arbeitsversuchen beschäftigen soll, indem diese im Gegensatz zur Kohlensäureausscheidung, praktisch gesprochen, von der Ventilation unabhängig ist.

Auch die Sauerstoffaufnahme ist in grossen Zügen der

1) l. c. S. 149—150.

Grösse der Arbeit proportional; es gibt aber Ausnahmen; namentlich ist bei allen drei männlichen Versuchspersonen die Sauerstoffaufnahme verhältnismässig gross in denjenigen Versuchen, die bei sehr schnellem Tempo gefahren wurden. Es fragt sich indessen, ob diese Abweichungen reell oder nur anscheinend sind; die genannten Versuche weichen, wie bereits gelegentlich erwähnt, in mehreren Punkten von den meisten anderen, ihnen, wenn man die Versuche nach der am Ergometer gemessenen Arbeit misst, zunächst liegenden Versuchen ab. Sie lassen sich indessen, wie wir später sehen werden, in einer solchen Weise in die Reihe eingliedern, dass die noch rückständigen Abweichungen sich als auf anderem Wege entstanden erklären lassen. Benedict und Cathcart[1]) waren auf dieses Verhältnis aufmerksam und erklärten es dahin, dass die Nutzwirkung des Organismus, als Maschine betrachtet, geringer ist, wenn bei schnellem als wenn bei langsamerem Tempo gefahren wird. Es dürfte indessen zweifelhaft sein, ob diese Erklärung allen Einwänden gegenüber Stich hält. Um dieser Frage näher zu treten, müssen wir erst untersuchen, wie und in welcher Ausdehnung man imstande ist, die Grösse der Arbeit zu messen.

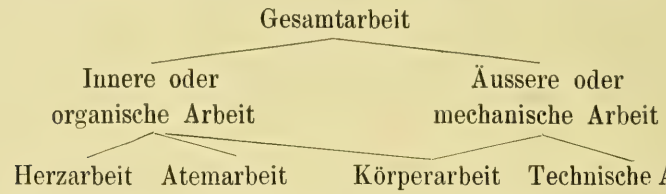
Benedict und Cathcart bestimmen die Grösse der Arbeit mittels der Stärke des elektrischen Stromes, mit dem sie ihr Ergometer bremsen. Den kalorischen Wert bestimmten sie empirisch durch Kalibrierung vor und nach den Versuchen. Diese Methode ist nicht sehr empfehlenswert, da der Widerstand mit der Fahrtgeschwindigkeit bedeutend und bei verschiedener Stromstärke in verschiedener Ausdehnung schwankt, so dass ein schwacher Strom bei einer gewissen Geschwindigkeit eine grössere Arbeit als ein starker Strom vertreten kann[2]).

Der von mir angewandte Apparat, das Krogh'sche Fahrradergometer[3]), ist in der Beziehung weit vorzuziehen; an diesem Ergometer wird die Bremsenwirkung durch Wägung bestimmt und direkt in Kilogramm angegeben.

Das Fahrradergometer als solches leidet indessen an gewissen Mängeln; es gibt nur einen Teil der ausgeführten mechanischen Arbeit an, da die beiden Unterextremitäten während des Fahrens

1) l. c. S. 138 ff.
2) l. c. S. 27 Fig. 1.
3) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 30 S. 375. 1913.

einander nicht abbalanzieren, und das Heben und Senken derselben erfordert also eine gewisse Arbeit. Dieses Verhältnis ist von Berg, du Bois Reymond und L. Zuntz[1]) näher untersucht worden; sie teilen die Arbeit beim Radfahren in folgender Weise ein:



Diese keine weitere Erklärung bedürfende Einteilung ist noch weitergeführt worden, was in dieser Verbindung jedoch nur weniger Interesse hat. Wir wollen hier nur die sogenannte Körperarbeit etwas näher betrachten. Sie ist teils auf organische, teils auf mechanische Arbeit bezogen und umfasst mehrere heterogene Bestandteile, insofern sie sowohl über Arbeit in physikalischem Sinne als über die sogenannte „statische Arbeit" deckt. Die physikalische Arbeit besteht in einem Heben der Unterextremitäten; diese sind nach den genannten Verfassern nicht abbalanziert, und das Gesamtgewicht der beiden Unterextremitäten muss bei jeder Pedaldrehung ca. 2 cm gehoben und gesenkt werden. Unterextremitäten und Kurbelwelle bilden ein einseitig belastetes System, das bei jeder Umdrehung von der niedrigsten Stelle aus gehoben und wieder gesenkt werden soll, was nicht ohne Anwendung von kinetischer Energie geschehen kann; die Bewegung nach unten soll gebremst und in eine aufwärts gehende Bewegung verwandelt werden; dies erfordert, wenn das Gesamtgewicht der Unterextremitäten 25 kg beträgt, eine Arbeit von 3,2 kgm. Die „statische Arbeit" umfasst die potentielle Muskelenergie, welche erforderlich ist, um die aufrechte Stellung zu bewahren, um für die arbeitenden Muskeln Anhalt abzugeben, und, was in dieser Verbindung besonders zu beachten ist, um die Füsse auf den Pedalen zu halten; letztere Tätigkeit vermehrt nämlich die physikalische Arbeit, und zwar unter den wechselnden Versuchsbedingungen in ungleichem Grade.

Wenn man die mechanische Nutzwirkung des menschlichen Körpers, als Maschine betrachtet, untersuchen will, ist es offenbar ganz unzulässig, sich allein an die technische Arbeit zu halten, wie

1) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. S. 20. 1904.

Benedict und Cathcart es getan haben. Die zur Bewegung der Unterextremitäten erforderliche Arbeit, die sich, wie die deutschen Forscher dargetan haben, in Kilogrammetern ausdrücken lässt, ist eine ebenso mechanische Arbeit wie die Bewegung des gebremsten Fahrradrades; die Arbeit der Bewegung der Unterextremitäten unter die Bezeichnung „internal friction" einzureihen, ist ganz irreleitend [1]). Die logische Konsequenz von Benedict und Cathcart's Standpunkt ist, dass z. B. das Bergsteigen nicht Arbeit, sondern „internal friction" ist, denn es wird auch in diesem Falle nur der Körper bewegt.

Wenn der Begriff Nutzwirkung überhaupt soll allgemein behandelt werden können, muss er sich auf Personen und nicht auf einen zufälligen Apparat beziehen. Man definiert gewiss gewöhnlich die Nutzwirkung als denjenigen Teil der vom Organismus anlässlich der Arbeit befreiten, chemischen Energie, der sich in kinetische Energie umsetzen lässt. Diese Definition schliesst die Willkürlichkeit aus, welche in Benedict und Cathcart's Abgrenzung des Begriffes enthalten ist; von einem physiologischen Standpunkt aus ist sie jedoch unbefriedigend, weil sie nicht in genügendem Grade von äusseren Verhältnissen abhängig ist. A. V. Hill [2]) definiert die tatsächliche Nutzwirkung des isolierten Muskels als das Verhältnis zwischen der potentiellen Energie, die infolge des Reizes im Muskel entsteht, und der totalen Wärmeentwicklung. Diese Grössen lassen sich möglicherweise mittels eines Respirationkalorimeters auch für den ganzen Organismus bestimmen; ohne ein solches ist es nicht möglich, und man muss sich dann mit einer Bestimmung der gesamten Energieentwicklung auf Grund der Sauerstoffaufnahme begnügen.

Um die Nutzwirkung bestimmen zu können, muss man also die entwickelte, mechanische Energie und die anlässlich der Arbeit geleistete, gesamte Energiemenge kennen. — Die Schwierigkeiten bei der Bestimmung der ersteren haben wir bereits berührt; sie lässt sich auch mit dem am besten konstruierten Ergometer nicht von dessen Angaben aus berechnen, indem die Arbeit des Tretens nur einen Teil der entwickelten Energie und mitunter — kleine Belastung, grosse Geschwindigkeit — nur den kleineren Teil davon

1) l. c. S. 114.

2) The Journ. of Physiol. vol. 42 p. 1, 1911.

in Anspruch nimmt; es fehlt also sowohl ein Teil der kinetischen Energie als der pontentiellen Energie. Die Bestimmung der gesamten, anlässlich der Arbeit geleisteten Energiemenge bereitet gleichfalls Schwierigkeiten; dies geht unter anderem aus den vielen verschiedenen „Grundlinien" hervor, die vorgeschlagen worden sind. Benedict und Cathcart schlagen folgende vor, die sie als in demselben Grade logisch berechtigt betrachten[1]): Stoffwechsel in ruhiger, liegender Stellung; Stoffwechsel in sitzender Stellung auf dem Fahrradergometer (also Arbeitssteliung); Stoffwechsel in sitzender Stellung auf dem Ergometer, während die Pedale mittels eines Motors rotiert wird; Stoffwechsel beim Fahren auf unbelastetem Ergometer und schliesslich Stoffwechsel bei einem jeden Arbeitsversuch, mit einem Versuch bei grösserer Arbeit verglichen.

Wir müssen jede dieser Grundlinien etwas näher betrachten.

Man hat in einem Arbeitsversuch eine mechanische Energieentwicklung $= E_1 + x_1$, wo E_1 die am Ergometer abgelesene Arbeitsmenge und x_1 die Summe der kinetischen Energie, die zur Bewegung der Unterextremitäten an sich angewandt wird, und die entwickelte potentielle Energie bezeichnen; die Sauerstoffaufnahme ist in diesem Versuch I_1. In derselben Weise hat man in einem anderen Arbeitsversuch $E_2 + x_2$ und I_2. Soll man aus diesen beiden Versuchen die mechanische Nutzwirkung berechnen, so hat man einem Mehrverbrauch von Sauerstoff entsprechend $= I_2 - I_1$, eine Vermehrung der entwickelten mechanischen Energie $= (E_2 - E_1) + (x_2 - x_1)$. In dem Grenzfalle, wo $E_1 = 0$, d. h. bei Arbeit auf unbelastetem Ergometer, beträgt letztere Differenz $E_2 + (x_2 - x_1)$; benutzt man die Arbeitsstellung als Grundlinie, so ist zugleich x_1 sehr klein, indem es dann nur die potentielle Energie umfasst, welche zur Wahrung der Stellung notwendig ist, und wenn man von der liegenden Stellung ausgeht, ist $x_1 = 0$. Die Differenz wird dann ausgedrückt durch $E_2 + x_2$.

Benedict und Cathcart stellen als rein logische Forderung auf, dass die Versuche, durch die man die Nutzwirkung berechnet, bei demselben Tempo gefahren sein sollen. Diese Forderung ist nicht a priori berechtigt, sie bedeutet einfach, dass man feststellt, dass die Ausnutzung mit der Fahrtgeschwindigkeit schwankt, aber von der Belastung unabhängig ist, was nicht ohne weiteres gegeben

1) l. c. S. 113 ff.

ist; es muss indessen zugegeben werden, dass, wenn man wie Benedict und Cathcart nur die am Ergometer abgelesene Arbeit betrachtet, eine Forderung, wie die genannte, zur praktischen Notwendigkeit werden kann, indem die Ausführung der Berechnung sonst unmöglich werden kann; so findet man aus den Versuchen 5 und 8 von Tabelle XII B: $E_2 - E_1 = -109$, $I_2 - I_1 = 425$. Hieraus kann man indessen nicht schliessen, dass die mechanische Nutzwirkung in den beiden Versuchen eine verschiedene war; das sinnlose Resultat braucht nichts anderes zu sein als eine Illustration davon, was eine unphysiologische Definition der Nutzwirkung mit sich führen kann.

Benedict und Cathcart sind also durch die Elimination des Einflusses der Fahrtgeschwindigkeit über diese Schwierigkeit hinweggekommen. Sie finden nun, dass die Nutzwirkung mit der Grundlinie schwankt, indem sie für die Versuchsperson M. A. M. eine Nutzwirkung von 21 % finden, wenn sie von der liegenden Stellung ausgehen. Die Nutzwirkung ist 0,5—1 % grösser, wenn sie von der Arbeitsstellung ausgehen, und ungefähr 30 %, wenn sie die Versuche auf unbelastetem Ergometer oder Versuche mit einer geringen positiven Arbeit als Basis benutzen[1]). Dies stimmt, wie man sehen wird, gut damit überein, was man infolge der oben gegebenen Formeln zu erwarten hatte, und ist eine einfache Folge der Berechnung der Nutzwirkung von einem rein willkürlichen Teil der ausgeführten Arbeit aus. Dass die in der Weise berechnete Nutzwirkung keine physiologische Funktion ist, sondern eine sich auf die angewandte Arbeitsmaschine beziehende Grösse, geht auch aus dem Umstande hervor, dass die Verfasser für die beiden angewandten Ergometer verschiedene Nutzwirkung finden.

Die Grösse x der oben angegebenen Formeln umfasst teils die zur Bewegung des Schwerpunktes der Unterextremitäten erforderliche Arbeit, teils die zur Wahrung der Stellung notwendige potentielle Energie, inklusive solcher Spannungen in verschiedenen Muskelgruppen, die infolge der Arbeit auftreten. Da nun die Arbeit der Bewegung des Schwerpunktes der Unterextremitäten eine recht bedeutende ist, kann man mit Sicherheit davon ausgehen, dass dieser Wert in erster Reihe für die Grösse x massgebend ist; dies geht nicht nur aus den früher angeführten Messungen der Arbeit hervor,

1) l. c. S. 121 ff.

sondern zugleich aus der Sauerstoffaufnahme, die von liegender Stellung zur Arbeitsstellung nur verhältnismässig wenig zunimmt, aber sehr stark zunimmt, sobald man das unbelastete Ergometer zu treten anfängt. Wenn man die Arbeit pro Minute angibt, ist es also klar, dass das Tempo, in welchem getreten wird, für die Grösse x entscheidend sein wird. Aber die Fahrtgeschwindigkeit ist nicht der einzige Faktor, mit dem man zu rechnen hat; auch der Energieverbrauch per Pedalumdrehung kann sich ändern, indem die potentielle Energie schwanken kann, und zwar sowohl mit dem Tempo als mit der Belastung; sie kann ferner auf die Grösse der Arbeit zurückwirken.

Um nicht von dem sich aufwärtsbewegenden Pedal abzukommen, muss der Fuss mit mehr oder weniger Kraft gegen denselben gepresst werden; dies vermehrt die statische Arbeit, bedeutet aber zugleich eine Vermehrung der Arbeit des abwärtsgehenden Fusses, indem dessen Muskeln dabei nicht nur die Wirkung der elektrischen Bremse, sondern auch den Druck des aufwärtsgehenden Fusses zu überwinden haben. Die Schwierigkeit beim Halten der Füsse auf den Pedalen ist am grössten bei den grossen Geschwindigkeiten, bei den sehr geringen Belastungen und bei unbelastetem Ergometer; namentlich im letzteren Falle bemerkt man sehr oft während der Fahrt ein „Schlingern" der Kette, worauf auch Benedict und Cathcart aufmerksam sind.

Ferner muss man sich erinnern, dass die Muskeln von irgendeinem fixen Punkt aus arbeiten, der mittels anderer Muskeln beschaffen werden muss. Dadurch wird natürlicherweise zuvörderst die statische Arbeit vermehrt. Wie viel dies bedeuten kann, davon ist es natürlich schwer, sich einen zuverlässigen Begriff zu bilden; dass es sich aber um eine recht ansehnliche Kraftentfaltung handeln kann, weiss man vom Berganradeln, bei dem man oft an der Lenkstange kräftig anziehen muss, um für die Arbeit der Unterextremitäten einen hinreichend festen Ausgangspunkt zu schaffen. Es ist nicht wenig wahrscheinlich, dass auch die strengste Arbeit durch unvermeidbare Mitbewegungen unzweckmässiger Art vermehrt werden wird.

Schliesslich muss man, wie von Zoth[1]) hervorgehoben, mit einer bedeutenden Vermehrung der Friktion des Achsenlagers des Ergometers rechnen, wenn man es belastet.

---

1) Pflüger's Arch. Bd. 76 S. 319. 1889.

Die Bedingung einer Anwendung des Arbeitsversuches (inkl. Versuche auf unbelastetem Ergometer) als Grundlage für die Berechnung der Nutzwirkung, wenn man nur die am Ergometer abgelesene Arbeit kennt, ist, dass das Glied $(x_2 - x_1) = 0$ ist, und man kann infolge des oben entwickelten nicht erwarten, dass diese Bedingung erfüllt sein wird; man wird nicht einmal imstande sein, kontrollieren zu können, ob sie es ist oder nicht. Aber wenn man auch die ganze entwickelte mechanische Energie kennte, so wäre doch diese Grundlinie nicht zu empfehlen, da die Beschaffung einer hinreichend gleichmässigen Versuchsreihe sehr schwer sein würde.

Versuche, bei denen die Pedale durch einen Motor gedreht werden, während die Versuchsperson sich ganz passiv verhält, als Ausgangspunkt zu benutzen, ist ganz unlogisch. Solche Versuche können nur zeigen, ob die Versuchsperson sich tatsächlich passiv verhält oder nicht, oder vielmehr wie unvollständig die Passivität ist. Wenn die Versuchsperson sich unter diesen Umständen passiv verhält, so soll der Stoffwechsel derselbe sein, wie wenn sie in der Arbeitsstellung ruhig sitzt. Verhält sie sich nicht passiv, was sie sicherlich nie tun können wird, so macht sie also einige Muskelbewegungen. Dass diese Bewegungen aber dieselben sind wie diejenigen, welche sie ausführt, wenn sie selbst die Maschine tritt, dafür hat man keinerlei Garantie, und die Wahrscheinlichkeit spricht nicht dafür, dass es der Fall ist. Wenn diese Muskelbewegungen aber von den beim Arbeitsversuch normaliter vorkommenden verschieden sind, so fällt damit jede Berechtigung, von Versuchen dieser Art als Basis der Arbeitsversuche auszugehen, weg.

Es kann also nur davon die Rede sein, entweder von der liegenden Stellung oder von der Arbeitsstellung selbst auszugehen. Welche von diesen Stellungen man wählt, ist insofern gleichgültig, als auch letztere sich mit genügender Sicherheit wird reproduzieren lassen; es scheint mir jedoch am angemessensten, von der Arbeitsstellung auszugehen, wenn man Arbeit verschiedener Art zu vergleichen wünscht, indem die Stoffwechselvermehrung von der liegenden Stellung zur Arbeitsstellung im Verhältnis zu der Stoffwechselvermehrung, welche die Arbeit selbst erfordert, eine recht verschiedene Bedeutung haben kann. Wenn man das Ergometer mit der Hand zieht, so ist die Arbeitsstellung die stehende Stellung; wenn man es in gewöhnlicher Weise tritt, so ist die Arbeitsstellung die sitzende

Stellung auf dem Fahrrade. Ist nun die Stoffwechselzunahme von der liegenden Stellung zu den genannten Stellungen verschieden, so kann man die Nutzwirkung in den beiden Fällen nicht direkt vergleichen, wenn man den Stoffwechsel in liegender Stellung als Grundlinie der Berechnung benutzt. Das kann man dagegen, wenn man in beiden Fällen von der Arbeitsstellung ausgeht. Die Bedingung, überhaupt die Nutzwirkung berechnen zu können, ist aber, welche Basis man auch benutzt, dass man imstande ist, die Gesamtentwicklung von mechanischer Energie zu berechnen.

Es ist, wie bereits erwähnt, von physiologischem Standpunkt aus unrichtig, sich allein an die technische Arbeit zu halten, wenn man die Leistungsfähigkeit des Organismus untersuchen will. Nach neueren Untersuchungen über die Muskeln als Arbeitsmaschine, namentlich nach A. V. Hill's[1]) Untersuchungen, muss es gewiss berechtigt sein, davon auszugehen, dass die Muskeln potentielle Energie leisten, dass eben diese, d. h. die Muskelspannung, durch chemische Energie bedingt wird, und dass es für den Organismus und dessen Haushalt ganz gleichgültig ist, ob diese Spannungsenergie in Arbeit umgesetzt wird oder nicht. Was man als Nutzwirkung zu bestimmen hat, ist also, wie bereits früher erwähnt, nicht das Verhältnis zwischen der gesamten Energieentwicklung und der technischen Arbeit, sondern das Verhältnis zwischen der Gesamtenergie und der durch die Muskelspannungen vertretenen Energiemenge. Danach kommt dann die zweite Frage, nämlich wieviel man von der Muskelenergie unter den gegebenen Versuchsbedingungen in technische Arbeit umsetzen kann. Der Begriff Nutzwirkung muss sich auf den Organismus, und nicht auf ein zufälliges Fahrrad oder eine sonstige Einrichtung beziehen. Es ist eine Frage praktischer Bedeutung, von wissenschaftlichem Standpunkt aber durchaus irrelevant, wieviel man von der entwickelten Muskelenergie mittels der vorliegenden Arbeitsmaschinen in praktisch verwendbare Arbeit umsetzen kann, oder wie man am besten eine Maschine konstruiert, welche die grösstmögliche „Nutzwirkung" in diesem Sinne des Wortes gewährt.

Benedict und Cathcart haben gewiss, ohne dies zu bemerken, dem Ausdruck Nutzwirkung eine doppelte Bedeutung gegeben. Sie haben eine Reihe Zahlen gefunden, die mit fast überflüssiger Ge-

1) The Journ. of Physiol. vol. 42 p. 1. 1911; vol. 46 p. 435. 1913.

nauigkeit dartun, wieviel von der gesamten Energieentwicklung bei einem Menschen sich auf dem von ihnen angewendeten Apparate in technische Arbeit umsetzen lässt; aber die Verfasser wollten gewiss untersuchen, wieviel von der gesamten Energie ein Mensch imstande war, in kinetische Energie umzusetzen, und davon sagen ihre Versuche in der vorliegenden Bearbeitung uns nichts, und noch weniger werden wir darüber aufgeklärt, wie gross die physiologische Nutzwirkung war.

Tabelle XI B.

Datum	Nr.	Achsendrehungen pro Minute (= Pedalumdreh. × 3)	Technische Arbeit pro Minute kgm	Sonstige Muskelarbeit, berechnet p. Achsendrehung kgm	Gesamtarbeitsleistung pro Min. kgm	Sauerstoffaufnahme pro Min. (Tabelle A) ccm	Nutzwirkung %	Anmerkungen
J. J. 1914.								
18. April	1	193,5	0	0,71	137,5	606	24,1	Ruhestoffwechsel,
12. März	2	108	151	0,775	235	797	24,4	O_2 = 330 ccm pro
18. „	3	144	360	0,48	429	1171	24,7	Minute.
3. „	4	169	526	0,93	684	1645	25,1	Kalorienwert pro
6. „	5	210	651	0,42	739	1759	25,1	Liter Sauerstoff
23. „	6	176,5	792	0,19	826	1880	25,7	(geschätzt) = 4,85
10. „	7	329	443	1,20	838	1973	24,6	Kal. = 2070 kgm.
9. „	8	204	998	0,42	1084	2407	25,1	
7. „	9	208	1029	0,42	1116	2510	24,7	
16. „	10	240	1186	0,42	1287	2750	25,7	
17. „	11	231	1355	0,42	1452	3204	24,4	

Tabelle XII B.

J. L. 1914.								
17. April	1	196	0	0,40	78	410	23,5	Ruhestoffwechsel,
18. „	2	227	0	0,65	147,5	547	23,7	O_2 = 248 ccm pro
1. „	3	102	143	0,37	181	616	23,7	Minute.
13. März	4	129	181	0,61	260	782	23,4	Kalorienwert pro
24. „	5	163,5	409	0,57	502	1272	23,7	Liter Sauerstoff
31. „	6	178	552	0,19	586	1441	23,7	(geschätzt) = 4,85
21 „	7	179	555	(0,19)	589	1419	24,3	Kal. = 2070 kgm.
7. April	8	375	300	1,09	709	1697	23,7	
1. „	9	198,5	674	0,665	806	1893	23,7	
18. März	10	201	683	0,915	867	2015	23,7	
28. „	11	335	469	1,29	900	2086	23,6	
26. „	12	184,5	830	0,57	935	2158	23,6	
14. April	13	260	805	0,67	979	2250	23,7	
27. März	14	197	1045	(0,50)	(1144)	2220	(28,0)	
18. April	15	225,5	1195	(0,50)	(1308)	2547	(27,5)	

Tabelle XIII B.

Datum	Nr.	Achsendrehungen pro Minute (= Pedalumdreh. × 3)	Technische Arbeit pro Minute kgm	Sonstige Muskelarbeit, berechnet p. Achsendrehung kgm	Gesamte Arbeitsleistung pro Min. kgm	Sauerstoffaufnahme pro Minute (Tabelle A) ccm	Nutzwirkung %	Anmerkungen
V. M. 1914.								
12. März	1	118	165	0,92	274	885	23,0	Ruhestoffwechsel,
10. „	2	202	283	0,65	414	1140	24,1	O_2 = 310 ccm pro
25. „	3	176,5	547	0,46	628	1630	23,0	Minute.
6. „	4	203	629	0,62	755	1891	23,1	Kalorienwert pro
26. „	5	172,5	672,5	0,55	767	1710	26,5	Liter Sauerstoff
13. „	6	300	420	1,24	792	1970	23,0	(geschätzt) = 4,85
7. „	7	171,5	770	0,36	832	2061	23,0	Kal. = 2070 kgm.
20. „	8	176,5	935	0,45	1014	2157	26,5	
16. „	10	213	957	0,48	1060	2524	23,3	

Tabelle XIV B.

Frau M. 1914.								
19. März	1	176	0	0,83	146	545	22,1	Ruhestoffwechsel,
21. „	2	146,5	117	0,89	247	766	22,1	O_2 = 223 ccm pro
31. „	3	149	208,5	0,75	320	927	22,1	Minute.
26. „	4	158	347	0,21	380	1051	22,1	Kalorienwert pro
28. „	5	147	367	0,13	386	1070	22,1	Liter Sauerstoff (geschätzt) = 4,85 Kal. = 2070 kgm.

Tabelle XV B.

J. L. 1914.								
17. April	1	150	0	0,16	25	312	18,5	Ruhestoffwechsel,
16. „	2	205	164	0,685	305	1041	18,5	O_2 = 248 ccm pro
16. „	3	168,5	235,5	0,685	351	1165	18,5	Minute.
								Kalorienwert pro Liter Sauerstoff (geschätzt) = 4,85 Kal. = 2070 kgm.

Von der Voraussetzung aus, dass die Nutzwirkung eine für das betreffende Individuum unter den gegebenen Trainingsverhältnissen und bei einer bestimmten Arbeitsform verhältnismässig konstante Grösse ist, ein Postulat, dem, wenn es sich auch, wie wir sehen werden, nicht in vollem Umfang aufrechterhalten lässt, doch wahrscheinlich eine gewisse beschränkte Gültigkeit beizumessen ist, habe ich versucht, mir durch Berechnung von der gesamten Entwicklung von mechanischer Energie während eines Arbeitsversuches eine Vorstellung zu bilden. Um mittels der so gefundenen Zahlen die Nutz-

wirkung berechnen zu können, muss ich ferner den Respirationsquotienten abschätzen, da die in den Respirationsversuchen gefundenen Quotienten wahrscheinlich keinen zuverlässigen Ausdruck des Stoffwechels abgeben können. Da es wahrscheinlich ist, dass die „statische Arbeit" per Umdrehung verschieden ist, sowohl bei verschiedener Geschwindigkeit als bei verschiedener Belastung, dass aber der Geschwindigkeitsunterschied die grössere Rolle spielt, solange man sich an Belastungen hält, die nicht gar zu ungleichmässig und gar zu klein sind, habe ich versucht, den Wert der obenerwähnten Grösse x per Achsenumdrehung für zwei Versuche mit ungefähr derselben Fahrtgeschwindigkeit und mit einigermaassen grosser Belastung zu finden. Wenn die Nutzwirkung in diesen beiden Versuchen dieselbe war, so soll die Steigerung der entwickelten mechanischen Energie der Stoffwechselvermehrung proportional sein. Das Verfahren lässt sich an einem Beispiel darstellen. Tabelle XI B, Versuche 5 und 9 ergeben:

$$\frac{651 + 210\,x}{1429} = \frac{1029 + 208\,x}{2180}, \text{ woraus } x = 0{,}33 \text{ kgm.}$$

Die erste Zahl des Zählers bezeichnet also die am Ergometer gezeigte Arbeit in Kilogrammeter, die zweite die Anzahl von Achsendrehungen mit x multipliziert. Eigentlich sollten natürlich die beiden x verschiedene Indices haben, aber infolge des oben Entwickelten meine ich sie in einem Falle wie dem vorliegenden ohne gar zu grosse Gefährdung der Resultate als indentisch betrachten zu können. Die begangenen Fehler werden jedenfalls etwas dadurch vermindert, dass ich x aus mehreren Gleichungen berechne und zu den weiteren Berechnungen mittlere Zahlen verwende. Die Zahl im Nenner bezeichnet die in den Respirationsversuchen gefundene Sauerstoffaufnahme ÷ Ruhestoffwechsel in der Arbeitsstellung, in diesem Falle 330 ccm O_2 pro Minute.

Die Versuche 5 und 8 derselben Tabelle ergeben bei entsprechender Berechnung $x = 0{,}50$ kgm pro Umdrehung; ich rechne daher in diesen drei Versuchen mit der mittleren Zahl, nämlich 0,42. Indem man den Wert von x auf der einen Seite des Gleichheitszeichens in die obige Gleichung einträgt, wird dieselbe bedeutend vereinfacht, und ich habe in dieser Weise nach und nach mehr und mehr Versuche mittels des gefundenen x kombiniert und mir in der Weise eine Reihe von mittleren Zahlen der Resultate verschafft, die sich zu den fortgesetzten Rechnungen anwenden liessen.

Ich bin darüber im klaren, dass diese Berechnungsweise eine sehr ungefähre ist. Der Form der Gleichung wegen werden in gewissen Fällen verhältnismässig kleine Fehler oder Schwankungen des Stoffwechsels recht bedeutende Ausschläge ergeben können; aber verschiedene Umstände deuten doch darauf hin, dass sie nicht ganz aus der Luft gegriffen sein kann, worüber ein Näheres beim Durchgang der einzelnen Tabellen. Die Schwankungen der gefundenen Werte der Grösse x können mehrere Ursachen haben, teils natürlicherweise die, dass x in den verschiedenen Versuchen tatsächlich verschieden ist, aber teils auch, dass die supponierte Voraussetzung, dass die Nutzwirkung konstant sei, nicht Stich hält. Letzteres wird sich in der Weise zu erkennen geben, dass x klein, eventuell negativ wird, wenn die Nutzwirkung in einem Versuche grösser war als in dem Versuche, womit der betreffende Versuch kombiniert wird, während umgekehrt x gross sein wird, wenn die Nutzwirkung in dem betreffenden Versuch geringer war, als angenommen wird. Was den einzelnen konkreten Fall betrifft, so wird es natürlich nur ausnahmsweise möglich sein, sich mit Sicherheit darüber auszusprechen, welche Erklärung die richtige ist; dagegen wird man in vielen Fällen, wenn man verschiedene Versuchsreihen vergleicht, eine Wahrscheinlichkeitsbetrachtung anlegen können, die in der Frage über die Nutzwirkung zur allgemeinen Orientierung dienen kann.

Betrachtet man nun die Versuche der Tabelle XI B, so wird man finden, dass sechs von den elf Versuchen, praktisch gesprochen, denselben Wert von x ergeben; die fünf abweichenden sind Versuch 4, der erste Arbeitsversuch, bei dem die Korrektion gross ist, Versuch 6, der letzte Versuch mit nennenswerter Arbeit, wo x klein ist. Da wegen der fast gleichgrossen Fahrtgeschwindigkeit in den beiden Versuchen und der in beiden Fällen leicht zu bewältigenden Arbeit nicht angenommen werden kann, dass x sehr verschieden sein sollte, so besteht einige Wahrscheinlichkeit dafür, dass die Nutzwirkung sich mit zunehmender Übung verändert haben mag. Die Versuche 1 und 2 ergeben beide einen verhältnismässig grossen Wert von x, Versuch 1 wurde mit unbelastetem Ergometer, Versuch 2 bei ganz geringer Belastung in sehr langsamem Tempo gefahren; in beiden Fällen ist es schwer, die aufgegebene Geschwindigkeit zu wahren, und es kommt sehr häufig ein „Schlingern" der Kette vor. J. J. betrachtete es wie Benedict und Cathcart's professioneller Radfahrer als weit unangenehmer, solche Versuche zu fahren als tat-

sächliche Arbeitsversuche, d. h. Versuche bei einem mässig schnellen Tempo und mittelgrosser Belastung, und es ist daher sehr wahrscheinlich, dass die Arbeit pro Umdrehung verhältnismässig gross war, und nicht anzunehmen, dass die Ausnutzung verändert war. Schliesslich ist in Versuch 7 *x* sehr gross; dieser Versuch wurde in viel schnellerem Tempo gefahren als die übrigen; auch in diesem Falle ist es wahrscheinlich, dass gesteigerte Schwierigkeiten vorlagen, namentlich in betreff des Festhaltens der Füsse auf den Pedalen; ob dies aber zur Erklärung der hohen Zahl genügen wird, oder ob ausserdem, wie Benedict und Cathcart vermuten, eine geringere Nutzwirkung vorliegt, muss dahingestellt bleiben. Soviel ist indessen sicher, dass eine Herabsetzung der Nutzwirkung von der Grösse, wie Benedict und Cathcart annehmen, ausser Frage gestellt ist, da diese Verfasser ganz von der Arbeit abgesehen haben, welche zur Bewegung des Schwerpunktes der Unterextremitäten erfordert wird, und diese Arbeit ist eben in einem Falle wie dem vorliegenden sehr bedeutend.

Nimmt man für J. J. einen Respirationsquotienten von 0,84 an, was ich auf Grund früher ausgeführter Respirationsversuche als berechtigt betrachten muss, so ergibt die Zuntz'sche Tabelle über den kalorischen Wert des Sauerstoffes[1]) in diesem Falle 4,85 Kal. oder 2070 kgm pro Liter, was wiederum für diese Versuchsperson eine Nutzwirkung von durchschnittlich ca. 25 % ergibt.

(Anmerkung: Was die Grundlinie betrifft, so muss zugegeben werden, dass sie recht schwach ist, indem die angeführte Zahl eine mittlere Zahl von nur zwei bis drei Versuchen ist. Wenn ich gemeint habe, mich mit so wenig Bestimmungen begnügen zu können, so liegt der Grund dazu darin, dass ich den Stoffwechsel der betreffenden Versuchsperson von anderen Versuchen her kenne, und daraus weiss, dass eventuelle Fehler nur unbedeutend sein können. Ein Fehler des Ruhestoffwechsels von 10 %, was mehr ist, als man in den Versuchen anzutreffen zu erwarten hat, wird in Versuchen mit mittelgrosser Arbeit einen Fehler der gesamten Arbeitsleistung von ca. 2 % bewirken (in den ganz kleinen Versuchen etwas mehr) und dies wird keinen Einfluss auf die Berechnung der Nutzwirkung ausüben können. Als die beste Grundlinie ist eine Reihe von Ruheversuchen zu betrachten, die mit angemessenen Zwischenräumen über die ganze Versuchsperiode verteilt sind, vorausgesetzt, dass sich an dem einzelnen Versuchstag keine besonderen Verhältnisse werden geltend machen können. Es beruht offenbar auf einem Missverständnis, wenn Benedict und Cathcart es als notwendig betrachten, täglich Ruheversuche und am liebsten

1) Zitiert bei Benedict und Cathcart, l. c. S. 33.

mehrere davon an demselben Versuchstag anzustellen. Wenn die genannten Verfasser eine Schwankung von 20 % bei Ruheversuchen anführen, die unter idealen Umständen[1]) ausgeführt wurden, so ist dagegen erstens einzuwenden, dass Versuche mit Mundstück und Nasenklemme zwar brauchbar, aber nicht ideal sind, und zweitens, dass die Terminologie der Verfasser mit der gewöhnlichen im Widerstreit und ganz irreleitend ist.

Betrachtet man die angeführte Reihe von Ruheversuchen in liegender Stellung[2]), so wird man für 51 Versuche einen Durchschnitt von $A = 3{,}7 \pm 0{,}017$ ccm O_2 pro Kilogrammeter pro Minute finden (ich sehe bequemlichkeitshalber von der zweiten Dezimalstelle der Tabellen ab). Die mittlere Abweichung einer Einzelbestimmung ist $\mu = 0{,}18$, was wiederum einen Variationskoeffizienten $\frac{\mu}{A} \cdot 100 = 4{,}9\,\%$ ergibt. Der gefundene Durchschnitt ist also ausserordentlich sicher, und die Schwankung der Reihe sehr gering. Am 25. Januar 1912 finden sich drei Ruheversuche, die 260, 236, 251 ccm O_2 oder wie oben umberechnet $A = 3{,}8 \pm 0{,}064$, $\mu = 0{,}164 = 4{,}3\,\%$ von A ergeben. Der wahrscheinliche Fehler des Durchschnittes ist also an diesem Versuchstag viermal so gross wie beim Durchschnitt der ganzen Reihe, und die wahrscheinliche Differenz zwischen den beiden Durchschnitten beträgt nur 0,066. Indessen kommt es nicht auf diese Beispiele an; man muss sich erinnern, dass man, wenn überhaupt die Rede davon sein soll, es bei täglich angestellten Ruheversuchen zu einigermassen Sicherheit zu bringen, eine Garantie dafür besitzen muss, dass etwaige äussere Einflüsse, die störend auf die Ruheversuche einwirken können, auch ihren Einfluss bei den Arbeitsversuchen geltend machen werden. Ist dies nicht der Fall, riskiert man, gerade das entgegengesetzte von dem zu erzielen, was man anstrebt; aber eine diesbezügliche Garantie besitzt man nicht und wird sich auch kaum eine solche verschaffen können. Es ist natürlicherweise gegeben, dass in jeder Versuchsreihe einzelne grössere Abweichungen vorkommen müssen, die man jedoch rechnerisch eliminieren kann, und sie sind ohne irgendwelche Bedeutung für den Zweck der Untersuchung, der in der Klarlegung physiologischer Gesetze besteht; wie das einzelne Individuum sich in dem einzelnen Falle verhält, hat nur Bedeutung von diesem Gesichtspunkt aus; als isolierte Erscheinung betrachtet, ist es ganz gleichgültig. — Ich habe bisher vorausgesetzt, dass die einzelnen Versuche als Wiederholungen betrachtet werden können; wenn dies nicht der Fall ist, wenn besondere Fälle eintreffen, die man nicht voraussehen und gegen die man keine Vorkehrungen treffen kann, so muss man tägliche Ruheversuche anstellen und hoffen, dass die störenden Faktoren in demselben Grade auf Ruheversuche und auf Arbeitsversuche einwirken werden.)

Während sämtliche Versuche der Tabelle XI B sich unter Voraussetzung einer konstanten Nutzwirkung vereinigen lassen, wenn

1) l. c. S. 77.
2) l. c. S. 78.

auch hie and da etwas darauf deuten könnte, dass diese Voraussetzung nicht in allen Fällen Stich hält, so bereiten die folgenden Tabellen verschiedene Schwierigkeiten.

Tabelle XII B, welche die Arbeitsversuche mit J. L. enthält, kann jedoch mit Ausnahme von den beiden letzten Versuchen in derselben Weise behandelt werden. Wenn man vorläufig von diesen beiden Versuchen absieht, werden sich in dieser Tabelle dieselben Hauptzüge geltend machen wie in der vorigen Tabelle. Versuch 10, der erste Versuch mit nennenswerter Arbeit, hat eine sehr hohe Korrektion, und dasselbe gilt wie in der vorhergehenden Reihe von den beiden Versuchen, die bei forziertem Tempo gefahren wurden, Versuch 8 und 11; dagegen haben als Gegensatz zur vorigen Tabelle die Versuche ohne Belastung und mit langsamem Tempo keine besonders grosse Korrektion, was möglicherweise damit zusammenhängt, dass diese Versuche J. L. nicht besonders unangenehm waren, möglicherweise auch von der Trainierung herrühren kann, da die meisten dieser Versuche zu den späteren gehören. Versuch 6 und 7 haben eine sehr kleine Korrektion, die nicht als von der Trainierung herrührend betrachtet werden kann. Entweder war in diesen Versuchen die Nutzwirkung aus Gründen, die sich unserer Aufmerksamkeit entziehen, besonders hoch, oder auch liegt die Erklärung darin, dass es für jede Versuchsperson ein Optimum in betreff von Geschwindigkeit und Belastung gibt, das in dem vorliegenden Falle an der in Frage stehenden Stellung der Skala liegt. Versuch 14 und 15 fallen ganz ausserhalb der übrigen Reihe, indem sie, mit den übrigen Versuchen in untenstehender Formel kombiniert, beide negative Werte von x ergeben. Dies kann nur bedeuten, dass die Nutzwirkung in diesen Versuchen bedeutend grösser war als in den übrigen. Da diese Versuche sich also nicht zur Berechnung von x eignen, habe ich dieser Grösse einen ähnlichen Wert beigelegt, wie derjenige es ist, der aus den der Berechnung zugrunde liegenden Versuchen (5 und 12) hervorgeht, nämlich 0,50.

Nehmen wir an, dass der respiratorische Quotient 0.84 war, so ergeben die Versuche dieser Tabelle mit Ausnahme der beiden letzten eine Ausnutzung von ca. 24 %, also etwas weniger als in der vorhergehenden. Die beiden letzten Versuche ergeben dagegen ca. 28 %.

Es finden sich in Tabelle XV B drei Versuche, welche darstellen, wie die Nutzwirkung mit der Art der Arbeit schwanken kann. Die

betreffenden Versuche wurden von J. L. zu demselben Zeitpunkt ausgeführt wie die in Tabelle XII B besprochenen Versuche; die Arbeit besteht in einer Drehung des Ergometers mit der Hand. Der Stoffwechsel ist in früheren Versuchen mit J. L. zu 250 ccm in stehender Stellung bestimmt worden und hat also denselben Wert wie in der gewöhnlichen Arbeitsstellung. Die Nutzwirkung ist 18,5 %, also ungefähr 23 % niedriger als in der Hauptreihe, wenn diese als Ausgangspunkt gewählt wird.

Tabelle XIII B ist recht unregelmässig, und die angeführten Werte von x sind weit unsicherer als in den vohergehenden Tabellen, indem bei dieser Versuchsperson die Nutzwirkung unzweifelhaft schwankte, ohne dass es möglich ist, auf Grund der verhältnismässig wenigen Versuche eine Gesetzmässigkeit dieser Schwankungen zu finden. Vielleicht ist dies eine Folge davon, dass der Abstand zwischen Morgenmahlzeit und Versuch bei dieser Versuchsperson recht unregelmässig und die Mahlzeit selbst von abwechselnder Grösse ist. Dieser Umstand wird jedenfalls sicherlich auf den Ruhestoffwechsel einwirken, und es ist meiner Ansicht nach recht wahrscheinlich, dass er auch auf die Nutzwirkung Einfluss haben kann. Man findet jedoch auch in dieser Tabelle die grossen Korrektionen in Versuchen, die in besonders langsamem oder besonders schnellem Tempo gefahren wurden, Versuch 1 und 6; ferner findet man grössere Nutzwirkung in den späteren Versuchen als in den früheren; darauf deutet auch die Sauerstoffaufnahme, die in Versuch 4 bedeutend grösser ist als in Versuch 5, während die Arbeit dieselbe ist. — Die Nutzwirkung ist wahrscheinlich eine ähnliche wie bei J. L. in Tabelle XII B.

In Tabelle XIV B sind die Werte von x in den beiden Versuchen, welche das Maximum der Arbeit von Frau M. vertreten, so klein, dass man mit Sicherheit schliessen darf, dass die Nutzwirkung in diesen Versuchen, wie im Falle J. L., grösser war als in den übrigen Versuchen. — In den ersten Versuchen ist die Nutzwirkung etwas kleiner, als man sie bei den männlichen Versuchspersonen antrifft.

Während es sich also nicht mit Sicherheit entscheiden lässt, ob das schnelle Tempo eine geringere Nutzwirkung bedeutet, wenn man auch behaupten muss, dass eine solche Verringerung, wenn sie sich findet, bei weitem nicht so gross ist, wie Benedict und Cathcart annehmen, so scheint verschiedenes darauf zu deuten, dass fort-

gesetzte Übung, Trainierung, eine gesteigerte Nutzwirkung bedingt. Es sind im vorhergehenden mehrere Versuche angeführt, die für diese Ansicht in Anspruch genommen werden können, wenn auch zugegeben werden muss, dass sie sich möglicherweise auch anders erklären lassen. Es finden sich jedoch unter den Versuchen mit J. L., derjenigen Versuchsperson, bei der sich auch in anderen Beziehungen der Einfluss der Übung am stärksten geltend macht, einzelne Versuche, die bestimmter in derselben Richtung deuten, wie die folgende Übersicht dies veranschaulicht:

J. L.	Umdrehungen pro Minute	Kilogrammeter pro Minute	Sauerstoffaufnahme pro Minute
18. März . . .	201	683	2015
1. April . . .	198,5	674	1893
11. „	209	649	1639

Der zuletzt angeführte Versuch findet sich in Tabelle XVII B. Auch wenn berücksichtigt wird, dass x in den drei Fällen etwas verschieden gewesen sein kann, ist doch kaum zu bezweifeln, dass die Nutzwirkung in diesen Versuchen von dem ersten bis zum letzten gestiegen ist. — Es finden sich schliesslich, wie erwähnt, Anzeichen davon, dass die Nutzwirkung in Versuchen mit maximaler Arbeit gesteigert sein kann.

Es kann indessen, im ganzen genommen, nur von Andeutungen für künftige Untersuchungen die Rede sein, da die hier behandelten Versuche auf ganz andere Zwecke hin angestellt worden sind.

Man wird in den oben mitgeteilten Versuchen zwei Dinge bemerken, erstens dass die Korrektion x kleiner ist, als zu erwarten war, zweitens dass die Nutzwirkung in allen Fällen kleiner ist als bei Benedict und Cathcart's professionellem Radfahrer.

Die durchschnittliche Grösse von x kann kaum zu mehr als 0,6 kgm veranschlagt werden, d. h. knapp 2 kgm für jede Pedalumdrehung, indem eine Pedalumdrehung an dem von mir angewandten Ergometer drei Achsenumdrehungen entspricht. Berg, du Bois Reymond und L. Zuntz[1]) fanden indessen, wie erwähnt, dass zur Bewegung des Schwerpunktes der Unterextremitäten eine Arbeit von 3,2 kgm pro Pedalumdrehung erforderlich sei. Man sollte nun erwarten, dass dieser Wert ein Minimalwert von x sein müsste, indem in dieser Berechnung weder von „statischer Arbeit" noch von

1) Arch. f. (Anat. u.) Physiol. Suppl. M. S. 20. 1904.

Friktion die Rede ist. Da ich keinen Grund sehe, an der Richtigkeit der Berechnung der genannten Verfasser zu zweifeln, muss ich annehmen, dass sich in meinen Versuchen besondere Verhältnisse geltend gemacht haben. Ich nehme an, dass sich die Nichtübereinstimmung daraus erklären lässt, dass mein Ergometer mit einem recht schweren Schwungrade versehen ist, indem die Kupferscheibe mit einem schweren Bleikragen umgeben ist. Die lebendige Kraft des Schwungrades wird, wenn der Fuss gegen die Pedale gedrückt wird, zum Heben der aufwärtsgehenden Unterextremität mithelfen, und die Muskelarbeit wird dadurch erleichtert werden. Andererseits wird die „statische Arbeit" wahrscheinlich vermehrt werden, namentlich wenn es darauf ankommt, ein bestimmtes, langsameres Tempo innezuhalten, und wenn die Belastung klein ist; aber die „statische Arbeit" ist in dieser Verbindung von verhältnismässig untergeordneter Bedeutung.

Der von Benedict und Cathcart bei der Berechnung der Nutzwirkung begangene Fehler bewirkt, dass die gefunden Zahlen zu klein oder jedenfalls Minimalwerte sein müssen. Da ferner als wahrscheinlich zu betrachten ist, dass der Fehler um so grösser ist, je niedriger die Grundlinie gelegt wird, muss man also annehmen, dass der professionelle Radfahrer eine Nutzwirkung von mindestens 30 % gehabt hat. Viel grösser war sie kaum. Die beiden Grundlinien, Fahren auf unbelastetem Ergometer und Arbeitsversuch mit schwacher Belastung, ergeben nämlich nahezu dieselbe Nutzwirkung, d. h. dass die früher erwähnte Grösse $(x_2—x_1)$ einen recht konstanten Einfluss ausübte, und das bedeutet wahrscheinlich wiederum, dass sie sich Null näherte, oder mit anderen Worten, dass die gefundene Nutzwirkung sich ihrem wahren Werte näherte. — Es wurde oben hervorgehoben, dass es als wahrscheinlich zu betrachten ist, dass die Nutzwirkung mit zunehmender Übung zunimmt; darauf deuteten verschiedene Versuche; vielleicht lässt sich auch der Umstand, dass die Nutzwirkung in den untersuchten Fällen bei J. J. am grössten, bei Frau M. am kleinsten war, in derselben Richtung deuten. Falls dem aber so ist, so ist dies nur, was man zu erwarten hatte, dass die Nutzwirkung bei einem professionellen Sportsmann in voller „Form" sogar bedeutend grösser ist als bei irgendwelcher meiner Versuchspersonen.

Die folgenden fünf Tabellen enthalten die Kreislaufversuche. Als Ausgangspunkt finden sich in der Regel drei Bestimmungen des

Minutenvolums bei Ruhe in der Arbeitsstellung; darauf folgen einige wenige Versuche mit Fahren auf unbelastetem Ergometer, von denen die ersten wie die Ruheversuche keine laufende Nummer haben, weil die Anzahl von Umdrehungen in der Regel nicht gezählt wurde und die Respirationsversuche, in denen der Stoffwechsel bestimmt wurde, nicht in unmittelbarem Anschluss an die Kreislaufbestimmungen stattfanden. Die Stoffwechselzahlen in ( ) sind mittlere Zahlen von zwei bis drei in derselben Periode wie die Kreislaufversuche angestellten Versuchen. Darauf folgt eine Reihe vollständiger Versuche — es fehlt in einzelnen dieser Versuche nur die Pulszählung —, die mit denselben laufenden Nummern wie die betreffenden Respirationsversuche versehen sind. Diese Versuche sind nach der Grösse der Arbeit geordnet, wie diese in den B-Tabellen angeführt ist.

Für letztere Serie finden sich in den Tabellen angeführt Versuchsdauer und Volumen der eingeschlossenen Luftmenge bei Zimmertemperatur; ferner finden sich für sämtliche Versuche das direkt gemessene Minutenvolum und die Sauerstoffaufnahme während des Versuches sowie die Pulsfrequenz, ausserdem die in den Respirationsversuchen gefundene Sauerstoffaufnahme pro Minute (die A-Tabellen) und schliesslich übersichtshalber die gesamte Arbeitsleistung (die B-Tabellen). Daraus sind das tatsächliche Minutenvolum, Schlagvolum und die pro Liter Blut aufgenommene Sauerstoffmenge, und daraus wieder der Ausnutzungskoeffizient berechnet worden.

(Siehe die Tabelle XI C [S. 352], XII C [S. 353], XIII C [S. 354], XIV C und XV C [355]).

Die direkt gefundenen Minutenvolumina und Sauerstoffzahlen sind, wie man sehen wird, wie in den Ruheversuchen in der Regel grösser als die reduzierten Werte, d. h. dass auch der Blutstrom während der Arbeit wegen der tiefen Respirationen in der Vorperiode forziert ist. Es gibt einzelne Ausnahmen. Bei J. J. ist die Sauerstoffaufnahme während des Kreislaufversuches nie kleiner als während des Stoffwechselversuches; nur in einem einzelnen Falle, Versuch 10, sind die beiden Zahlen nahezu gleich gross. Durchgehends ist die Reduktion jedoch kleiner als in den Ruheversuchen, weil die Respiration schon der Arbeit wegen stark forziert ist. Bei J. L. ist in zwei Versuchen, Versuch 9 und 10, die Sauerstoffaufnahme am niedrigsten im Kreislaufversuche. Der Unterschied ist doch nur gering. In Versuch 10 rührt der Unterschied vielleicht nur von dem Umstand her, dass das Hämoglobin es nicht zu einer völligen Sättigung

Tabelle XIC.

Datum	Nr.	Arbeit pro Min. (Tabelle B) kgm	Versuchsdauer Sek.	Luftvolum in den Lungen Liter	Minutenvolum, direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Minute (Tab. A)	Pulsfrequenz	Minutenvolum, auf gewöhnliche Sauerstoffaufnahme reduziert Liter	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen
J. J. 1914.													
22. Febr.	—	—	—		8,4	565	(330)	68	4,9	72	67,3	0,36	Sauerstoffkapazität wie in Tab. VII zu 185 ccm pro Liter angesetzt.
27. März	—	—	—	—	12,05	623	335	68	6,5	95	51,7	0,28	Alle drei Versuche auf dem Ergometer sitzend angestellt, Ruhe.
31. „	—	—	—	—	9,6	529	329	76	6,0	79	55,2	0,30	—
22. Febr.	—	—	—	—	16,5	976	(870)	92	14,7	160	59,2	0,32	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
25. „	—	—	—	—	9,6	1064		108	7,85	73	111,0	0,60	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
26. „	—	—	—	—	11,5	1230		92	8,1	88	107,0	0,58	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
18. April	1	137,5	6,2	3,89	12,85	1239	606	86	6,3	73	96,2	0,52	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
12. März	2	235	10,7	4,49	13,3	967	797	86	11,0	127,5	72,8	0,39	Arbeit.
18. „	3	429	5,85	4,18	20,5	1629	1171	92	14,75	160,5	79,5	0,43	Arbeit.
3. „	4	684	8,0	3,45	20,25	1914	1645	—	17,4	—	94,5	0,51	Arbeit. Unaufgelegt.
6. „	5	739	8,16	3,74	18,4	1945	1759	128	16,65	130	105,7	0,57	Arbeit.
23. „	6	826	5,55	4,41	25,2	2556	1880	130	18,5	143	101,5	0,55	Arbeit.
10. „	7	838	5,67	3,38	22,6	2214	1973	—	20,15	—	98,0	0,53	Arbeit.
9. „	8	1084	7,4	3,81	24,3	2583	2407	148	22,6	153	106,5	0,575	Arbeit. Unaufgelegt. Sauerstoffprozent in der zweiten Probe = 9,0.
7. „	9	1116	4,07	3,80	27,6	2784	2510	—	24,9	—	101,0	0,545	Arbeit. Versuch nicht ganz geraten.
16. „	10	1287	5,2	4,18	29,05	2788	2750	—	28,6	—	96,0	0,52	Arbeit. Versuch nicht ganz geraten.
17. „	11	1452	4,7	4,80	43,1	3948	3204	168	35,0	208	91,5	0,495	Arbeit. Fühlt sich vom Versuch sehr angestrengt.

Tabelle XII C.

Datum	Nr.	Arbeit pro Min. (Tabelle B) kgm	Versuchsdauer Sek.	Luftvolum in den Lungen Liter	Minutenvolum. direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuchs pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Minute (Tabelle A)	Pulsfrequenz	Minutenvolum, auf gewöhnliche Sauerstoffaufnahme reduziert Liter	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen
J. L. 1914.													
19. Febr.	—				6,9	400	(248)	70	4,3	61	58,0	0,31	Sauerstoffkapazität 187 ccm pro Liter.
20. „	—				6,25	428		60	3,6	60,5	68,5	0,37	Alle drei Versuche auf dem Ergometer sitzend angestellt. Ruhe.
21. „					5,8	358		59	4,0	68,5	61,8	0,33	
21. „					11,65	1287	(830)		7,5		110,5	0,59	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
25. „					13,0	1218		100	8,85	88,5	93,5	0,50	Arbeit. Unbelastetes Ergometer. Umdrehungen pro Minute 258.
17. April	1	78	6,3	3,29	11,8	1100	410	80	4,4	55	93,1	0,50	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
18. „	2	147,5	6,3	3,62	11,65	1152	547	84	5,5	61	98,9	0,53	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
1. „	3	181	6,9	3,65	12,4	947	616	80	8,05	100,5	76,3	0,41	Arbeit.
13. März	4	260	8,2	3,25	12,15	1054	782	90	9,0	100	86,7	0,46	Arbeit.
24. „	5	502	6,75	3,32	13,4	1353	1272	104	12,6	121	101,0	0,54	Arbeit.
31. „	6	586	6,05	3,64	15,8	1747	1441	140	13,05	93	110,5	0,59	Arbeit.
21. „	7	589	6,85	3,38	15,8	1854	1419	130	12,1	93	117,5	0,63	Arbeit.
7. April	8	709	4,7	3,08	17,6	2110	1697	154	14,2	92	120,0	0,64	Arbeit.
1. „	9	806	4,4	2,63	14,0	1838	1893	172	14,4	84	131,3	0,70	Arbeit. Unaufgelegt.
18. März	10	867	7,2	3,54	16,9	1963	2015	150	17,35	116	116,2	0,62	Arbeit. Sauerstoffprozent in der zweiten Probe = 9,7.
28. „	11	900	4,13	3,52	17,3	2282	2086	(155)	15,8	102	132,0	0,705	Arbeit.
26. „	12	935	5,4	3,21	18,75	2266	2158	(149)	17,85	120	121,0	0,65	Arbeit.
14. April	13	979	4,4	3,64	18,1	2411	2250	152	16,9	111	133,0	0,71	Arbeit.
27. März	14	1144	6,1	3,33	22,3	2392	2220	(165)	20,6	131	107,3	0,57	Arbeit.
18. April	15	1308	4,83	3,25	21,0	3114	2547	173,5	17,2	99	148,5	0,795	Arbeit.

Tabelle XIII C.

Datum	Nr.	Arbeit pro Min. (Tabelle B) kgm	Versuchsdauer Sek.	Luftvolum in den Lungen Liter	Minutenvolum, direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuchs pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Minute (Tabelle A)	Pulsfrequenz	Minutenvolum, auf gewöhnliche Sauerstoffaufnahme reduziert Liter	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen
V. M. 1914.													
24. Febr.	—	—	—	—	8,8	542	}	70	5,0	72	61,5	0,30	Sauerstoffkapazität 204 ccm pro Liter. Auf dem Ergometer sitzend, Ruhe.
24. „	—	—	—	—	7,6	483	(310)	69	4,9	71	63,5	0,31	Auf dem Ergometer sitzend, Ruhe.
25. „	—	—	—	—	8,7	591	}	83	4,6	55	68,0	0,33	Auf dem Ergometer sitzend, Ruhe.
25. „	—	—	—	—	13,1	1006	(770)	102	10,0	98	76,8	0,38	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
26. „	—	—	—	—	13,9	1307	900	96	9,6	100	93,8	0,46	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
12. März	1	274	10,8	3,51	15,95	1089	885	98	13,0	132,5	68,2	0,33	Arbeit.
10. „	2	414	7,05	3,38	14,15	1540	1140	124	10,5	84,5	109,0	0,535	Arbeit.
25. „	3	628	5,15	3,05	18,05	1724	1630	129	17,05	132	95,5	0,47	Arbeit.
6. „	4	755	6,05	3,21	19,2	1818	1891	166	20,0	120,5	94,5	0,46	Arbeit.
26. „	5	767	5,5	3,37	22,8	1928	1710	138	20,2	146,5	84,5	0,415	Arbeit.
13. „	6	792	7,15	3,04	15,6	1775	1970	160	17,3	108	114,0	0,56	Arbeit.
7. „	7	832	6,7	3,95	20,7	2328	2061	164	18,3	111,5	112,5	0,55	Arbeit.
20. „	8	1014	5,15	3,49	19,2	2294	2157	174	18,05	104	119,5	0,585	Arbeit.
17. „	9	?	5,37	3,63	18,75	2089	2189	144	19,65	136,5	111,5	0,55	Arbeit. Sehr unaufgelegt, musste aufgeben, streng zu arbeiten.

Tabelle XIV C.

Datum	Nr.	Arbeit pro Min. (Tabelle B) kgm	Versuchsdauer Sek.	Luftvolum in den Lungen Liter	Minutenvolum, direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuchs pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Minute (Tabelle A)	Pulsfrequenz	Minutenvolum, auf gewöhnliche Sauerstoffaufnahme reduziert Liter	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen
Frau M. 1914.													
19. März	—	—	—	—	9,8	558	—	72	3,9	54,5	57,0	0,31	Sauerstoffkapazität zu 185 ccm pro Liter angesetzt. Auf dem Ergometer sitzend, Ruhe.
27. „	—	—	—	—	7,1	387	223	86	4,1	47,5	54,5	0,295	Auf dem Ergometer sitzend, Ruhe.
19. „	1	146	4,0	1,84	12,1	1060	545	—	6,2	—	87,5	0,47	Arbeit. Unbelastetes Ergometer.
21. „	2	247	5,25	2,11	15,4	1228	766	110	9,6	87	79,7	0,43	Arbeit.
31. „	3	320	4,4	2,15	13,15	1248	927	120	9,75	81	94,8	0,51	Arbeit.
26. „	4	380	4,45	2,10	15,9	1470	1051	144	11,4	79	92,3	0,50	Arbeit.
28. „	5	386	4,65	2,22	17,2	1719	1070	150	10,7	71	100,0	0,54	Arbeit.

Tabelle XV C.

Datum	Nr.	Arbeit pro Min. (Tabelle B) kgm	Versuchsdauer Sek.	Luftvolum in den Lungen Liter	Minutenvolum, direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuchs pro Minute ccm	Stoffwechsel pro Minute (Tabelle A)	Pulsfrequenz	Minutenvolum, auf gewöhnliche Sauerstoffaufnahme reduziert Liter	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen
J. L. 1914.													
17. April	1	25	—	—	7,1	573	312	64	3,9	60,5	80,7	0,43	Arbeit mit der Hand. Unbelastetes Ergometer. Die Arbeit wurde nicht empfunden.
16. „	2	305	—	—	12,9	1215	1041	—	11,05	—	94,0	0,50	Leichte Arbeit.
16. „	3	351	—	—	11,7	1319	1165	134	10,3	77	112,8	0,60	Der Arm ordentlich müde nach der Arbeit.

gebracht hat, indem der Sauerstoffprozentsatz in der letzten Alveolarluftprobe unter zehn hinabgesunken war. In Versuch 9 kann dagegen der Unterschied nicht in der Weise erklärt werden. J. L. war an diesem Versuchstag zur Arbeit sehr unaufgelegt, und es ist möglich, dass entweder das Arbeitstempo nicht ganz konstant war, und dass es also während des Kreislaufversuches etwas langsamer war als während des Respirationsversuches, oder aber, was weniger wahrscheinlich ist, dass die Exspiration zur Residualluft nicht ganz vollständig war. V. M., der als Versuchsperson weit weniger geübt ist als die beiden vorhergehenden Individuen, weist in drei von neun Versuchen die kleinste Sauerstoffaufnahme im Kreislaufversuche auf, was unzweifelhaft von einer der letztgenannten Ursachen oder von einer Kombination der beiden Ursachen herrührt. Keiner von diesen Fehlern wird jedoch für die Versuchsresultate von Bedeutung sein können; ein Fehler in betreff der Residualluft erhält, wenn die Exspiration gross genug ist, um den „schädlichen Raum" auszuspülen, nur einen rein rechnungsmässigen Einfluss, der in gleichem Grade Minutenvolum und Sauerstoffaufnahme betrifft, und derartige Fehler werden bei der Reduktion eliminiert; der andere Fehler ist komplizierter; da aber, wie man später sehen wird, das Minutenvolum innerhalb gewisser Grenzen als dem Stoffwechsel proportional betrachtet werden kann, wird man kaum, wenn man auch in diesen Versuchen „reduziert", riskieren, gröbere Fehler zu begehen, solange es sich nur um geringere Abweichungen handelt; aber ganz genau wird das Resultat natürlicherweise nicht sein. In der Tabelle XIV C sind die Reduktionen verhältnismässig gross, indem Frau M. im Bewusstsein ihrer kleinen Vitalkapazität sich grössere Respirationen in der Vorperiode gesichert hat.

Um das tatsächliche Minutenvolum ausfindig zu machen, d. h. das Minutenvolum, das wahrscheinlich den gegebenen Versuchsbedingungen entsprechen muss, benutzte ich die früher ausführlich besprochene Reduktion mittels Sauerstoffaufnahme im Kreislaufversuche und in dem damit zusammengehörenden Respirationsversuch. Wenn in der folgenden Durchmusterung der Tabellen von Minutenvolum ohne besondere Hinzufügung die Rede ist, so ist dabei immer an die reduzierte Zahl gedacht.

Ein Blick auf die Tabellen zeigt, dass das Minutenvolum bei Arbeit vergrössert, und zwar in grossen Zügen im Verhältnis zur Grösse der Arbeit vergrössert ist. Dies kann als über jeden Zweifel

erhaben betrachtet werden. Es ist indessen von Interesse, die einzelnen Tabellen je für sich etwas näher zu betrachten.

In der Tabelle XIC hat man für J. J. erst einen Ruheversuch, wo die Grösse des Minutenvolums sich, wie bei dieser Versuchsperson zu erwarten war, verhält; darauf folgen zwei recht hohe Ruhewerte, die vielleicht auf beginnende Trainierung hinweisen, indem diese Versuche nach den Arbeitsversuchen angestellt wurden; vielleicht mag das hohe Minutenvolum jedoch auch von nervösen Einwirkungen herrühren; J. J. war zu diesem Zeitpunkt der Ruheversuche sehr überdrüssig. — Der erste Arbeitsversuch auf unbelastetem Ergometer ergibt einen so hohen Wert des Minutenvolums, dass sehr starker Verdacht darüber besteht, dass irgendein Versuchsfehler vorliegen muss; es war mir indessen unmöglich, irgend etwas anderes in dieser Richtung deutendes zu finden, als eben das Resultat selbst. Die beiden nächsten, ausserhalb der eigentlichen Versuchsreihe stehenden Versuche ergeben ein viel höheres Minutenvolum als der letzte Versuch dieser Art (Versuch 1), wo das Minutenvolum kaum grösser ist als bei Ruhe. Dies rührt wahrscheinlich teilweise davon her, dass die beiden Versuche in einem etwas schnelleren Tempo gefahren wurden als der letzte, wahrscheinlich aber auch aus dem Umstand, dass es die allerersten Arbeitsversuche sind, während Versuch 1 der letzte ist, und es ist daher natürlich, anzunehmen, dass die fortgesetzte Übung in diesem Versuch ihren Einfluss geltend gemacht haben kann. In Versuch 2, wo die Pulsfrequenz dieselbe ist wie in Versuch 1, und wo der Stoffwechsel kaum um ein Drittel gesteigert worden ist, ist das Minutenvolum fast doppelt so gross wie in Versuch 1, welche Erscheinung wir späterhin eingehender besprechen werden. Von Versuch 2 an nimmt das Minutenvolum gleichmässig zu, nur Versuch 4 ergibt eine auffallend hohe Zahl; J. J. war an dem Tage zur Arbeit sehr unaufgelegt, und der Versuch war der erste mit nennenswerter Arbeit. Die letzten Versuche mit J. J. ergeben ein viel grösseres Minutenvolum, als man in irgendeinem früheren Versuch fand. Die betreffende Versuchsperson ist indessen schwer gebaut und hat sehr grosse Lungen, infolge der Trainierung des vorhergehenden Jahres wahrscheinlich auch ein hypertrophiertes Herz. Ferner nimmt die Reihe der Minutenvolumina so gleichmässig zu, und die Versuche sind mit anderen Versuchen alternierend angestellt, so dass kein Grund vorliegt, ihre Zuverlässigkeit in technischer Beziehung zu bezweifeln. Ich muss daher annehmen, dass die Resultate

in der Hauptsache den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen. Der letzte Arbeitsversuch (Versuch 11) erfordert in den 4,7 Sekunden, die er dauerte, eine 3948 ccm pro Minute entsprechende Sauerstoffaufnahme. Ist dies unter den vorhandenen Versuchsbedingungen möglich? Diese Frage lässt sich wohl nicht entscheidend beantworten, da wir nicht über alle dazu notwendigen Daten verfügen; man ist aber imstande, eine mutmassliche Abschätzung vorzunehmen. J. J.'s alveolare Sauerstoffspannung war in dem betreffenden Respirationsversuch 14,09% = 97,9 mm (während des Kreislaufversuches ist $\frac{I+II}{2}$ = 14,3% = 99,3 mm); nimmt man an, dass das Blut bei dieser Spannung gesättigt war, und dass J. J.'s Sauerstoffkapazität 185 ccm pro Liter betrug, so wird der Sättigungsgrad, an einer von Barcroft und Camis[1]) veröffentlichten Dissoziationskurve für Menschenblut bei ungefähr 40 mm CO_2-Spannung und 37—39° C. gemessen, 93% betragen, was 17,2 Volumprozent entspricht; im Venenblut befinden sich dann infolge des Versuches 17,2—9,15 oder 8,0 Volumprozent; diese Zahlen ergeben bei Berechnung nach Bohr[2]) eine mittlere Spannungsdifferenz von ca. 60 mm. Die Lungendiffusionskonstante von J. J. ist nicht bekannt, dagegen kennen wir diese Grösse bei J. L., wo sie von M. Krogh[3]) bestimmt worden ist. Rechnet man bei J. J. mit demselben Werte, so hat man bei Arbeit eine mittlere Diffusionskonstante für Sauerstoff = 56,1; nun war der Anfüllungsgrad der Lungen bei J. J. während des Versuches bedeutend über mittlere Stellung, nämlich 4,39 Liter, während die mittlere Stellung bei 0° C. 760 mm 3,34 Liter ist, und da die Diffusionskonstante bei Volumina, welche über der mittleren Stellung liegen, der Volumvermehrung proportional wachsen (M. Krogh), erhalten wir also in diesem Falle eine Diffusionskonstante von 73,6. Bei dieser Diffussionskonstante und bei einer mittleren Spannungsdifferenz von 60 mm werden 4420 ccm O_2 pro Minute aufgenommen werden können. Eine Sauerstoffaufnahme wie in Versuch 11 liegt also innerhalb der Grenzen der Möglichkeiten; die in diesem Versuch aufgenommene Sauerstoffmenge würde gar bei einer

1) The Journ. of Physiol. vol. 39 p. 131. 1909.
2) Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 22 S. 251. 1909.
3) l. c. Forsøgsperson X. X.

mittleren Diffusionskonstante von 50 diffundieren können, welche Zahl in zwei von M. Krogh's[1]) fünf Fällen überschritten worden ist.

Setzt man die Blutmenge zu 5,8 Liter, 1/13 des Körpergewichtes an, muss diese Blutmenge, wenn das Minutenvolum 43 Liter beträgt, also im Laufe von ca. 8 Sekunden zirkulieren, und eine Versuchsdauer von 4,7 Sekunden ist daher sicherlich als gewährleistend zu betrachten.

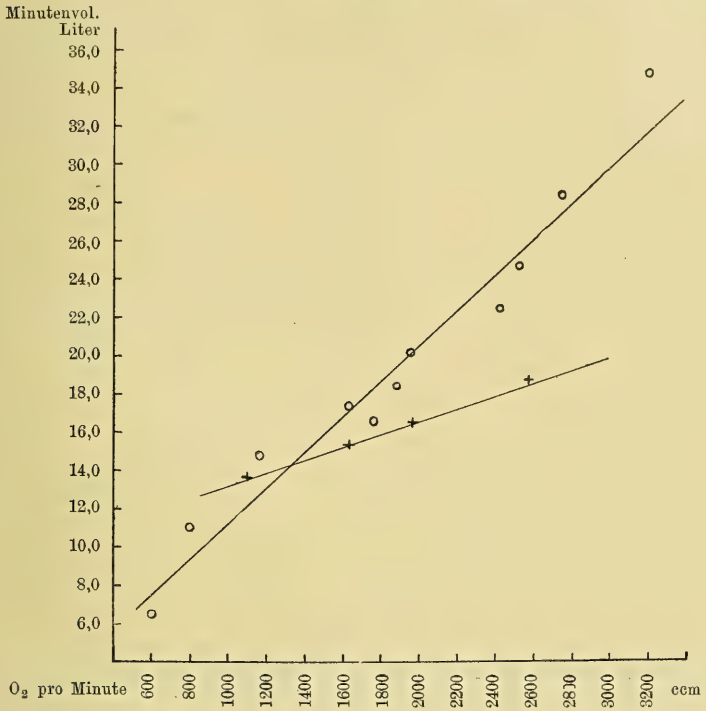


Fig. 3.

In einer graphischen Darstellung der Resultate, wie Fig. 3, wo die Werte des Stoffwechsels als Abszissen, die Minutenvolumina als Ordinaten angesetzt werden, tritt die gegenseitige Abhängigkeit dieser Grössen sehr deutlich hervor. Die Einzelheiten der Kurve werden später erörtert werden.

Die Versuchsreihe mit J. L. (Tabelle XIIC) enthält erst drei Ruheversuche, die ganz den früheren Versuchen mit dieser Versuchsperson unter ähnlichen Bedingungen entsprechen, ausserdem vier Versuche mit Arbeit auf unbelastetem Ergometer, worunter die beiden

1) l. c. S. 84.

ersten aus früher angeführten Gründen keine laufende Nummer tragen; diese beiden Versuche sind übrigens in allen Stücken, auch in betreff des Stoffwechsels so gleichartig, dass sie sich nur in rein formeller Beziehung von den übrigen unterscheiden. In den beiden folgenden Versuchen ist das Minutenvolum bedeutend kleiner, in Versuch 1 kaum grösser als bei Ruhe; die vermeintlichen Ursachen dieses Verhältnisses sind bereits besprochen worden. Übrigens nimmt das Minutenvolum mit dem Stoffwechsel zu wie in der vorhergehenden

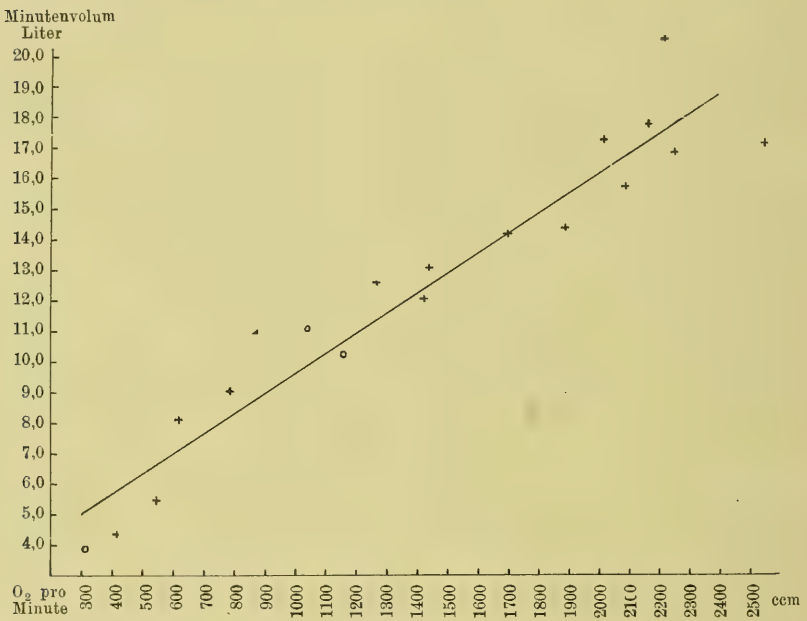


Fig. 4.

Tabelle, wenn auch bei weitem nicht so regelmässig. Davon abgesehen, dass ein einzelner Versuch möglicherweise in geringem Grade dadurch beeinflusst worden ist, dass der Sauerstoffprozentsatz, da die Versuchszeit zu lange war, in der zweiten Alveolarluftprobe auf ungefähr 9,7 gefallen war, muss die anscheinende Unregelmässigkeit sicherlich als eine Trainierungserscheinung betrachtet werden. Zeichnet man die ganze Serie graphisch auf, wie in Fig. 4, so sieht man deutlich, dass die Versuche in zwei gesonderte Reihen zerfallen, die an einer recht langen Strecke parallel sind, aber, wo sie den höchsten Zahlen entsprechen, in verschiedener Weise abweichen; eine als Symmetrieachse durch die ganze Reihe gelegte Gerade wird einen

Tabelle XVI.

Datum	Nr.	Achsenumdrehungen pro Minute	Technische Arbeit pro Minute kgm	Gesamte Arbeitsleistung kgm	Minutenvolum, direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Sauerstoffverbrauch, berechnet pro Min. ccm	Pulsfrequenz	Minutenvolum, auf gewöhnlichen Stoffwechsel reduziert Liter	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Ausnutzungskoeffizient	Anmerkungen
J. J. 1913.													
19. Sept.	1	110	341	387[1])	15,6	1243	1080[2])	89[3])	13,55	152	79,5	0,43	1) Mittels der Korrektion 0,42 kgm pro Achsenumdrehg. (s. Tab. XI B) berechnet.
18. „	2	190	589	669	16,5	1750	1620	111	15,3	138	106	0,57	
19. „	3	215	760	850	22,4	2683	1970	125	16,45	131,5	120	0,65	2) Mittels der in Tab. XI B gefundenen Nutzwirkung berechnet.
20. „	4	235	1060	1159	17,6	2415	2570	131	18,75	143	137	0,74	3) Der Puls in anderen Versuchen mit derselben Fahrtgeschwindigkeit und Belastung gezählt.

einzelnen Versuch treffen, und es werden dann sieben Punkte über und sieben Punkte unter diese Linie fallen. Die Tabelle zeigt, dass diese Teilung keine zufällige ist; die Versuche bilden tatsächlich eine Doppelreihe in betreff des Zeitpunktes ihrer Ausführung, eine Reihe für den März, die stufenweise bis zu Versuch 14 hinangeführt ist, und eine Reihe für den April. Die Sonderung ist zwar keine absolute, entnimmt man aber der Fig. 4 die sieben Versuche über der Linie, wird man als Durchschnittsdatum den 24. März finden, während die sieben Versuche unter der Linie den 8. April ergeben. An den Tagen um den 1. April begann J. L. zum Laboratorium zu radeln und sich also auch in der Weise Übung zu verschaffen, während, wie erwähnt, J. J. überhaupt nicht radelte, bevor die Versuchsreihe abgeschlossen war. In Fig. 4 hat nun die obere Reihe eben dieselbe Form wie die Reihe in Fig. 3, indem der letzte Versuch, der, wie der entsprechende mit J. J., ungefähr das Maximum der Arbeitsfähigkeit der betreffenden Versuchsperson zum Zeit-

punkt des Versuches vertritt, nach oben hin abweicht, während in der Reihe unter der Linie in Fig. 4 das Minutenvolum im Versuch mit der schwersten Arbeit in entgegengesetzter Richtung abweicht. Ich betrachte es also als wahrscheinlich, dass die hier genannten Eigentümlichkeiten in der Versuchsreihe mit J. L. bedeuten, dass das Minutenvolum derselben Arbeitsleistung kleiner ist bei trainierten als bei nichttrainierten Personen, und dass der Unterschied am deutlichsten hervortritt, wenn die Arbeit sich dem Maximum nähert.

Diese Auffassung wird unterstüzt durch einige Versuche, die 1913 zu Ende der Trainingsperiode mit J. J. angestellt wurden. Diese in der Tabelle XVI (S. 361) mitgeteilten Versuche sind recht mangelhaft ausgefallen; sie sollten die Einleitung zu einer längeren Versuchsreihe bilden, die jedoch dadurch unterbrochen wurde, dass J. J. auf der Fahrradbahn mit dem Rade stürzte und sich verschiedene Verletzungen zuzog, die zur damaligen Zeit die Arbeitsversuche unmöglich machten.

In diesen Versuchen wurden Minutenvolum und Sauerstoffaufnahme während des Versuches bestimmt, zugleich die Anzahl der Achsenumdrehungen pro Minute und die Arbeit auf dem Ergometer. Der Puls wurde mittels des Bowle'schen Stethoskopes in anderen Versuchen gezählt, die mit derselben Belastung und Geschwindigkeit gefahren wurden. Ich berechnete die Gesamtentwicklung der mechanischen Energie mittels derselben Korrektion, 0,42 kgm pro Achsenumdrehung, die sich in der Mehrzahl der späteren Versuche mit J. J. fand, und daraus berechnete ich wiederum den Stoffwechsel, indem ich dieselbe Nutzwirkung wie in den späteren Versuchen voraussetzte. Wie bereits erwähnt, liegt etwas Grund vor, anzunehmen, dass die Nutzwirkung in der Trainingsperiode höher war, und dass also der berechnete Stoffwechsel etwas zu hoch ist; der etwaige Fehler wird doch das Verhältnis kaum in dem Grade verrücken können, dass er für unseren gegenwärtigen Zweck von Bedeutung ist. Es geht mit grosser Bestimmtheit aus der Kurve (Fig. 3, die Kreuze) hervor, dass das Ansteigen des Minutenvolums mit zunehmender Arbeit viel weniger steil ist in diesen Versuchen als in den späteren. Der erste Versuch der Tabelle XVI fällt, was das Minutenvolum betrifft, ungefähr mit den späteren Versuchen zusammen. In den letzten Versuchen von Tabelle XVI dagegen ist das Minutenvolum 18,75 Liter, während es bei demselben Stoffwechsel in Tabelle XI C ungefähr 26 Liter ist.

Die Schwankungen der Nutzwirkung scheinen mit der Grösse des Minutenvolums keine Verbindung zu haben. Jedenfalls ist das Minutenvolum in den Versuchen der Tabelle XV C durch die geringere Nutzwirkung nicht merkbar beeinflusst (s. Fig. 4, die Kreise).

In dem letzten Versuch mit J. L., Tabelle XII C, ist die Sauerstoffaufnahme 3114 ccm pro Minute in der Versuchszeit selbst. Die Diffusionskonstante beträgt bei dieser Versuchsperson unter Arbeit 56,1 [1]). Die Sauerstoffspannung in den Alveolen ist während des Versuches 17,29 % = 126,4 mm (während des Kreislaufversuches ist $\frac{I + II}{2}$ = 15,53 % = 113,7 mm); wenn das Blut bei dieser Spannung gesättigt war, hat es nach der oben erwähnten Kurve von Barcroft und Camis 17,75 Volumprozent Sauerstoff enthalten. Die Ausnutzung war im Versuche 14,85 Volumprozent, und die Sauerstoffspannung des Venenblutes war also nur 2,9 Volumprozent. In der von Bohr angegebenen Weise findet man mittels dieser Zahlen eine mittlere Spannungsdifferenz von 91,8 mm, was zeigt, dass die im Versuche gefundene Sauerstoffaufnahme keine Schwierigkeiten bereiten kann.

Tabelle XIII C, die nur neun Versuche umfasst, indem der Kreislaufversuch in Versuch 10 misslang, ist weniger regelmässig als die vorhergehenden Tabellen. Sie enthält drei Ruheversuche, die unter sich übereinstimmende Zahlen des Minutenvolums ergeben, dessen Niveau das für diese Versuchsperson gewöhnliche ist. Darauf folgen zwei Arbeitsversuche auf unbelastetem Ergometer, von denen dem einen an der Vollständigkeit nur die Zählung der Umdrehungen fehlt; auch diese Versuche bieten nichts Ungewöhnliches dar. Die eigentliche Versuchsreihe ist dagegen recht unregelmässig; namentlich wird man die sehr grossen Minutenvolumina in Versuch 4 und 5 bemerken, sowie in Versuch 9, wo die Arbeit wegen eines Unfalles nicht bestimmt wurde, wo sie aber ebenfalls kaum grösser war als in Versuch 3 oder 4; V. M. war an diesem Versuchstag ungemein unaufgelegt zur Arbeit. Versuch 4 war der erste Arbeitsversuch. Von Versuch 5 ist nichts Besonderes bekannt. Wenn sich diese Versuche aber auch teilweise durch Indisposition erklären lassen, so weicht die Reihe doch von der vorhergehenden dadurch stark ab, dass sie im ganzen auffallend hoch liegt, und dass das Minutenvolum von Versuch 3 bis Versuch 9, beide Versuche inklusive, nur un-

1) M. Krogh, l. c. S. 84. Versuchsperson XX.

bedeutend und nicht in Übereinstimmung mit den Schwankungen der Sauerstoffaufnahme schwankt.

Tabelle XIV C enthält fünf Arbeitsversuche mit Frau M., von denen keiner zu näherer Besprechung Anlass gibt. Die Reihe ist hinreichend regelmässig.

Die vier Versuchsreihen stimmen also in den Hauptzügen überein; es finden sich aber neben dieser prinzipiellen Einheitlichkeit bedeutende individuelle Verschiedenheiten, und diese werden namentlich hervortreten, wenn man die Ruheversuche mit den letzten Arbeitsversuchen vergleicht, die in allen Fällen nahezu das Maximum der Leistungsfähigkeit der betreffenden Versuchsperson zum Zeitpunkt des Versuches vertreten. J. J. war nach dem Versuch vom 17. März sehr angestrengt und erklärte, dass er es nicht gern nochmals durchmachen möge. J. L. würde, wie bereits erwähnt, eine Arbeit wie die im Versuch vom 18. April kaum noch recht lange haben fortsetzen können. V. M. leistete am 20. März 935 kgm auf dem Ergometer, an einem anderen Tag, wo der Kreislaufversuch misslang, zeigt das Ergometer 953 kgm. Am 17. März versuchte er es bis auf 1000 kgm zu bringen, musste aber den Versuch nach wenig Minuten aufgeben; da er nach den erstgenannten Versuchen sehr angestrengt war, wurden weitere Versuche zur Aufbesserung des Rekords aufgegeben. Frau M. erklärte selbst nach dem letzten Arbeitsversuch, wo die gesamte Arbeit wahrscheinlich etwas über 400 kgm wird betragen haben, dass sie nicht glaube, dass es nützen würde, Versuche mit grösserer Belastung anzustellen. Man darf deshalb davon ausgehen, dass die genannten Versuche jedenfalls unter den vorhandenen Umständen nahezu maximale Arbeitsleistungen bezeichnen. Da bei Versuchen von höchstens 15 Minuten nicht davon die Rede sein kann, wegen Muskelmüdigkeit, sondern wohl davon, wegen Atemnot anzuhalten, fand ich mich nicht veranlasst, der Grenze näher zu kommen als in diesen Versuchen. Man findet also, wenn man den oben besprochenen Vergleich anstellt:

	In der Arbeitsstellung		Während der Arbeit		Grösse der Arbeit		Vermehrung im Verhältnis z Ruhe	
	Minutenvolum	Stoffwechsel	Minutenvolum	Stoffwechsel	kgm	Kal.	Minutenvolum	Stoffwechsel
J. J. . .	5,8	330	35,0	3204	1452	3,40	6,0	9,7
J. L. . .	4,0	248	17,2	2547	1308	3,06	4,3	10,3
V. M. . .	4,8	310	18,05	2157	1014	2,37	3,8	7,0
Frau M. .	4,0	223	10,7	1070	440	1,03	2,7	4,8

Die absolute Leistungsfähigkeit der betreffenden Versuchspersonen geht aus der angeführten Reihenfolge hervor. Es besteht in betreff der Grösse der Arbeitsleistung ein deutlicher Unterschied zwischen den männlichen und den weiblichen Versuchspersonen; dieser Unterschied fällt aber weg, wenn man die relativen Werte betrachtet. Das Verhältnis zwischen Stoffwechselsteigerung und Minutenvolumvermehrung, das ein Mass der relativen Leistungsfähigkeit abgibt, ist für:

J. J.	1,6
J. L.	2,4
V. M.	1,8
Frau M.	1,8.

Man darf somit von keinem prinzipiellen Unterschied in betreff des Geschlechtes reden.

Verhältnismässig am grössten ist die Leistungsfähigkeit bei J. L., indem man annehmen muss, dass die grösste Stoffwechselvermehrung in Verbindung mit der Vermehrung des Minutenvolums, die im Verhältnis dazu die kleinste ist, die möglichst günstige Kombination abgibt, da die Grösse der Arbeit — unter Voraussetzung derselben Nutzwirkung — zur Stoffwechselvermehrung in einem direkten Verhältnis steht, während die Grenze der Leistungsfähigkeit des Individuums durch die Vergrösserung der Herzarbeit bestimmt ist. Die angeführten Zahlen gelten indessen nur unter den vorhandenen Versuchsbedingungen; wie die einzelnen Funktionen sich bei fortgesetzter Übung gestalten werden, ist aus den Zahlen nicht zu ersehen. Es geht aus den Versuchen hervor, dass die drei letzten Versuchspersonen gelegentlich eine grössere Herzarbeit leisten können; wie gross die Vermehrung aber sein kann, weiss man nicht; viel grösser kann sie kaum werden. Dagegen ist es sicher, dass J. J. grosse Möglichkeiten besitzt, es weiterbringen zu können, da das Herz bei ihm sich imstande erwiesen hat, ein Minutenvolum zu leisten, das sechsmal so gross ist wie der Ruhewert, und da die Grenze der Sauerstoffaufnahme in den Versuchen keineswegs erreicht worden ist. Es scheint sich im Falle J. J. darum zu fragen, ob eine bessere Ausnutzung des Sauerstoffes im Blute bei fortgesetzter Übung wahrscheinlich oder allenfalls möglich ist.

Was sagen denn unsere Versuche von der Ausnutzung?

Bei Ruhe ist, wie zu erwarten war, die Ausnutzung bei den vier Versuchspersonen nicht sehr verschieden, ein wenig über oder ein

wenig unter 60 ccm pro Liter Blut, der Ausnutzungskoeffizient also um 0,325, wenn man mit einer Sauerstoffkapazität von 185 rechnet. Danach ergibt sich aber die überraschende Tatsache, dass die Ausnutzung in den Versuchen auf unbelastetem Ergometer sehr stark steigt, um demnächst in den ersten eigentlichen Arbeitsversuchen wieder recht bedeutend zu fallen. Die Ausnutzung beträgt bei J. J. im Durchschnitt der vier Versuche auf unbelastetem Ergometer 93,35 ccm pro Liter; von diesen Versuchen weicht indessen, wie früher erwähnt, der erste so stark ab, dass er kaum mitgerechnet werden darf; der Durchschnitt der letzten drei Versuche beträgt dann 104,7; dass in diesen drei Versuchen die Ausnutzung wieder in den beiden ersten grösser ist als in den letzten, rührt möglicherweise davon her, dass diese bei grösserer Geschwindigkeit gefahren wurden. In dem ersten Versuch auf belastetem Ergometer beträgt die Ausnutzung 72,8 ccm. In den vier Versuchen mit J. L. auf unbelastetem Ergometer ist die Ausnutzung im Durchschnitt 99,0 ccm pro Liter, in dem ersten Versuch mit Belastung 76,3. Bei V. M. hat man als Durchschnitt von zwei Versuchen auf unbelastetem Fahrrad 85,3 ccm pro Liter, während der erste Versuch mit Belastung 68,2 ergibt; bei Frau M. sind die entsprechenden Zahlen bzw. 87,5 und 79,7 ccm pro Liter; der Unterschied ist also in diesem Falle am kleinsten. Da indessen nur ein Versuch auf unbelastetem Ergometer vorliegt, darf man auf dieser Grundlage nicht weiter bauen. In den Arbeitsversuchen mit J. L., bei denen das Ergometer mit der Hand gedreht wurde, ist im Versuch mit unbelastetem Ergometer die Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut kleiner als in dem ersten eigentlichen Arbeitsversuch; teils ist aber letzterer verhältnismässig gross, indem er, was die Arbeit betrifft, zwischen die Versuche 4 und 5 der Hauptreihe zu liegen kommt, teils ist der Versuch mit unbelastetem Ergometer so klein, sowohl in betreff der Arbeit als in betreff des Tempos, dass es als zweifelhaft betrachtet werden muss, ob in diesem Falle eine tatsächliche Abweichung von der Regel vorliegt. In den Arbeitsversuchen nimmt nämlich die Ausnutzung mit zunehmender Belastung zu, wenn auch gewisse, später zu besprechende Abweichungen vorliegen. Es finden sich also bei Ruhe verhältnismässig kleine Werte der Ausnutzung, dann eine starke, den Versuchen auf unbelastetem Ergometer entsprechende Zunahme, von diesen Versuchen ein mehr oder minder tiefer, aber immer markierter Fall auf die ersten Versuche mit Belastung, wonach mit zunehmender Belastung Steigerung der Ausnutzung folgt.

Wie dieser Höcker der Ausnutzungskurve zu erklären ist, weiss ich nicht. Gewisse Momente könnten darauf deuten, dass ein schnelleres Tempo eine grössere Ausnutzung bedingt, und umgekehrt. So sind zweifelsohne die beiden mittleren Versuche auf unbelastetem Ergometer mit J. J. in einem schnelleren Tempo gefahren worden als der letzte, und dieser wiederum, wie übrigens die entsprechenden Versuche mit den übrigen Versuchspersonen, schneller als der erste Versuch mit Belastung. Aber von J. L. wurde der erste Versuch auf unbelastetem Ergometer sicherlich nicht in schnellerem Tempo gefahren als der zweite, und dieser hat ein schnelleres Tempo als die beiden späteren, zwischen denen der Unterschied verhältnismässig klein ist, von denen aber der letzte eine bedeutend höhere Ausnutzung aufweist als die beiden vorhergehenden. Ferner wurde von dieser Versuchsperson Versuch 8 in einem ungewöhnlich schnellen Tempo gefahren, ohne dass die Ausnutzung in diesem Falle höher ist als in Versuchen mit entsprechender Arbeit; dasselbe gilt übrigens von Versuch 11, ferner von Versuch 7 mit J. J., wo die Ausnutzung sogar kleiner ist, als man nach der Arbeitsleistung erwarten sollte. Bei V. M. sind die Versuche ohne Belastung schneller als der folgende Versuch, und bei Frau M. ist dasselbe der Fall; aber der Unterschied des Tempos ist in dem letztgenannten Falle nicht besonders gross, und der Versuch, der die zweithöchste Umdrehungszahl aufweist, gibt eben eine auffallend kleine Ausnutzung.

Wenn in diesen Versuchen die Fahrtgeschwindigkeit die Ursache der grösseren Ausnutzung war, was man um so mehr Grund haben könnte, anzunehmen, als die Versuche mit grosser Fahrtgeschwindigkeit, was die Respiration betrifft, in vielen Beziehungen eine Sonderstellung einnehmen, so muss man annehmen, dass das Tempo einen sehr starken Einfluss auf die Ausnutzung ausübt, solange die Belastung klein ist, dass diese Wirkung aber ganz verschwindet oder maskiert wird, wenn die Belastung zunimmt. Ganz ausgeschlossen kann indessen nicht werden, dass psychische Momente eine Rolle spielen; meine Versuchspersonen haben in allen Fällen davon Bescheid gewusst, ob sie mit unbelastetem Ergometer oder mit Belastung fuhren; aber der Mechanismus einer derartigen Beeinflussung ist übrigens ebenso rätselhaft wie die Erscheinung an und für sich. Die Frage muss also dahingestellt bleiben; aber dieser auffällige Umstand in betreff der Ausnutzung zeigt noch einmal, dass man nicht wie Benedict und Cathcart in der Erörterung der verschiedenen

möglichen „Grundlinien“ alle Versuche über einen Leisten schlagen kann. Es geht bei derartigen Versuchen nicht an, sich ausschliesslich an die technische Arbeit zu halten; man muss physiologisch zu Werke gehen, wenn man physiologische Gesetze klarlegen will.

In den Arbeitsversuchen auf belastetem Ergometer nimmt die Ausnutzung mit der Arbeit zu, bei J. J. jedoch nur bis zu einer gewissen Grenze. Die Versuche mit der stärksten Arbeit weisen wiederum abnehmende Ausnutzung auf. Die höchsten Zahlen finden sich in Versuch 5—8 und betragen ca. 106 ccm pro Liter; in Versuch 11 ist die Ausnutzung nur 91,5 ccm, d. h. dieser Versuch gehört in die Reihe zwischen 3 und 4. In Vergleich mit der nächsten Versuchsreihe deutet dies auf mangelhafte Übung. In den Versuchen mit J. L. findet man nämlich dieselbe Teilung der Reihe wie oben beim Minutenvolum besprochen; besonders ausgeprägt in den beiden letzten Versuchen. Während in den Versuchen 11, 13 und 15 die Ausnutzung zunimmt und in Versuch 15 den höchsten gefundenen Wert, nämlich 148,5 ccm pro Liter, einem Ausnutzungskoeffizienten von 0,795 entsprechend, erreicht, ist sie in Versuch 12 und 14 niedriger, in Versuch 14 nur 107,3, welche Zahl so niedrig ist, dass sie in die Reihe zwischen Versuch 5 und Versuch 6 gehört. Dieser Teil der Versuchsreihe entspricht also den Versuchen mit J. J. in Tabelle XI C, während die erstgenannten Versuche den Versuchen mit J. J. in Tabelle XVI entsprechen. In dieser Tabelle ist die Ausnutzung in dem ersten Versuch wie in dem entsprechenden Versuch 3 in Tabelle XI C, danach steigt sie und erreicht in Versuch 3 bereits 120 oder weit mehr als in irgendeinem Versuch der Haupttabelle; in Versuch 4, der dem Versuch 9 der Haupttabelle entspricht, ist die Ausnutzung 137 ccm pro Liter, der Ausnutzungskoeffizient also 0,74. Dem kleineren Minutenvolum bei der trainierten Versuchsperson entsprechend hat man also eine bessere Ausnutzung des Sauerstoffes des Blutes. Wie diese bessere Ausnutzung zustande kommt, davon sagen die Versuche nichts. Da das Minutenvolum indessen zuvörderst von mechanischen Faktoren bestimmt zu sein scheint, ist wohl Grund vorhanden, anzunehmen, dass das Minutenvolum die primäre Funktion, die Ausnutzung die sekundäre ist, wenn sich auch die Möglichkeit nicht ganz abweisen lässt, dass eine verbesserte Ausnutzung oder die Ursachen, die eine solche herbeiführen könnten, in irgendeiner Weise auf den Kreislauf würden zurückwirken können.

Die Versuche in den letzten Tabellen bestätigen in der Hauptsache das oben Hervorgehobene; auch die am wenigsten regelmässige Tabelle XIII C zeigt, dass der Ausnutzungskoeffizient mit der Arbeit steigt; zu detaillierten Untersuchungen eignen diese Versuche sich aber nicht.

Die Pulsfrequenz wurde teils in gewöhnlicher Weise durch Palpation der A. radialis, und zwar in kürzeren Perioden von 10—15 Sekunden, teils mittels eines Bowle'schen, auf dem Präcordium angebrachten Stethoskopes, und zwar in längeren Perioden von bis zu 2 Minuten gemessen. Pulszahlen in Klammern in den Tabellen bedeuten, dass die Pulsfrequenz in anderen in demselben Tempo und mit derselben Belastung gefahrenen Versuchen gezählt worden ist. Das Ergebnis der Pulszählungen ist, dass die Pulsfrequenz mit wachsender Arbeit und zugleich und in noch höherem Grade bei gesteigerter Umdrehungsgeschwindigkeit zunimmt. So ist die Pulsfrequenz höher auf unbelastetem Ergometer als in den ersten Versuchen mit Belastung. Sie ist zugleich auffallend hoch in Versuch 8 und 11 mit J. L. Bei allen vier Versuchspersonen nimmt übrigens der Puls recht gleichmässig mit der Arbeit zu. Die Pulsfrequenz ist in Tabelle XIII C sogar die regelmässigste von sämtlichen untersuchten Funktionen. Sie erreicht bei den drei männlichen Versuchspersonen bei der maximalen Arbeit ungefähr dasselbe Niveau, nämlich 168, 173,5 und 174, bei der weiblichen Versuchsperson dagegen nur 150. Auch in betreff der Pulsfrequenz spielt die Übung eine Rolle; es findet sich jedenfalls in den beiden Versuchsreihen mit J. J. ein ganz evidenter Unterschied, indem die niedrigsten Zahlen in den Versuchen der Trainingsperiode vorkommen. Leider können die Versuche mit J. L. in dieser Verbindung nicht zum Vergleich angewandt werden, da mehrere der angeführten Pulszahlen von anderen Versuchen herrühren. Die besonders hohe Zahl 166 bei V. M. in Versuch 4 rührt wahrscheinlich, wie die Zahl 172 bei J. L. in Versuch 9, von Indisposition her.

Da Benedict und Cathcart[1]) in ihrer öfters zitierten Arbeit Pulskurven anführen, aus denen hervorzugehen scheint, dass die Pulsfrequenz in den von ihnen untersuchten Fällen ihr ständiges Niveau erst nach ca. 20 Minuten erreicht, und da dieses Resultat gegen das von Krogh und Lindhard[2]) bei einer anderen Ge-

1) l. c. S. 154—155.

2) The Journ. of Physiol. vol. 47 p. 112. 1913.

legenheit gefundene spricht, indem die Pulsfrequenz in den von ihnen untersuchten Fällen nach ganz wenig Minuten konstant wurde, habe ich in ein paar längeren Arbeitsversuchen sehr sorgfältige Pulszählungen mittels des Stethoskopes ausgeführt. Das Resultat dieser Versuche ist in Tabelle XVII aufgeführt. Es zeigte sich, dass die Pulsfrequenz in den Versuchen mit J. J. nach 7 Minuten und nach 1 Stunde dieselbe war, in den Versuchen mit J. L. nach 7 und nach 40 Minuten; in dem letzten Versuch mit J. L. war die Pulsfrequenz dagegen etwas höher, was von dem Umstand herrührte, dass eine Klappe des Respirationsventils während des letzten Respirationsversuches losging und durch eine andere ersetzt werden musste; der Versuch musste also unterbrochen und, nachdem das Ventil gewechselt worden war, wieder eingeleitet werden, was das nervöse Gleichgewicht der Versuchsperson störte. Nach dem Ergebnis dieser Versuche in Verbindung mit Krogh und Lindhard's Resultaten muss ich annehmen, dass eine so langsame Steigerung der Pulsfrequenz, wie sie aus Benedict und Cathcart's Kurven resultiert, jedenfalls zu den Ausnahmen gehören muss.

Das Schlagvolum des Herzens wurde durch Minutenvolum und Pulsfrequenz bestimmt; es wird also von allen denjenigen Faktoren beeinflusst werden können, die auf die eine oder die andere der genannten Funktionen Einfluss ausüben, und da diese Faktoren an und für sich recht verschieden sind und auf Minutenvolum und Pulsfrequenz verschiedentlich wirken können, ist es a priori ganz unwahrscheinlich, dass sich für die Schwankungen des Schlagvolums einigermassen einfache Gesetze aufstellen lassen. Merkwürdigerweise scheint eben diese Funktion in weit höherem Grade als das Minutenvolum das Interesse der Kliniker in Anspruch genommen zu haben.

In Tabelle XI C, wo das Minutenvolum bis aufs sechsfache vergrössert worden ist, während die Pulsfrequenz nur wenig mehr als das zweifache beträgt, ist das Schlagvolum also stark vermehrt. Leider fehlen Pulszählungen in einem Teil der Versuche; mit Ausnahme einer grösseren Abweichung in Versuch 3 scheint aber die Reihe recht gleichmässig von ca. 88 ccm bei Ruhe bis zu Versuch 11 zu steigen, der das sehr grosse Schlagvolum von 208 ccm aufweist. Ein Schlagvolum dieser Grösse bedeutet unzweifelhaft mehr, als die meisten Herzen werden fassen können; wenn man sich aber erinnert, dass J. J. ein recht schwer gebauter Mann ist, und dass er aller Wahrscheinlichkeit nach ein hypertrophiertes Sportsherz besitzt, so

glaube ich nicht, dass man die Zahl a priori als unwahrscheinlich wird abweisen können. Die Versuche der Tabelle XVI, die also von einer Trainingsperiode herrühren, ergeben für J. J. ein kleineres Schlagvolum; sowohl das Minutenvolum als die Pulsfrequenz ist in dieser Tabelle kleiner als in der Haupttabelle, die Verminderung ist aber am stärksten beim Minutenvolum. Man kann daraus schliessen, dass die Füllung des Herzens in den „Trainingsversuchen" keine maximale war; es ist jedenfalls höchst wahrscheinlich, dass die Kapazität des Herzens zu diesem Zeitpunkt mindestens ebensogross war wie im folgenden Frühjahr, und es steht wohl fest, dass das Herz mindestens ebensogut imstande war, sich zu entleeren.

Im Falle J. L. ist der Unterschied der Vermehrung des Minutenvolums und der Pulsfrequenz bei weitem nicht so gross wie bei J. J.; es findet sich somit in diesem Falle nur eine verhältnismässig mässige Vergrösserung des Schlagvolums; dasselbe bringt es mit genauer Not zur Verdopplung und hat die ganze Reihe von Arbeitsversuchen hindurch fast dieselbe Grösse. Das Schlagvolum ist in den Arbeitsversuchen zwischen 90 und 120 ccm, indem nur ein einzelner Versuch diese Grenze ein wenig überschreitet oder ein wenig darunter zurückbleibt; bei Ruhe ist das Schlagvolum ca. 60 ccm. Versuch 14 weist ein Schlagvolum von 131 ccm auf, die Pulszahl rührt aber in diesem Falle von einem anderen Versuchstag her; in Versuch 15, der die maximale Arbeit vertritt, ist das Schlagvolum verhältnismässig klein, nämlich 99 ccm. Auf Grund des oben Bemerkten kann man gewiss davon ausgehen, dass die Füllung des Herzenz in diesem Falle unvollständig war; wenn dem aber so ist, so haben wir damit eine Grenze für die Leistung von J. L.'s Kreislauf in betreff des Sauerstofftransportes, indem nicht zu erwarten ist, dass die Ausnutzung noch mehr zunehmen kann als in diesem Versuch, und eine Steigerung der Pulsfrequenz ist bei inadäquater Füllung ohne Bedeutung (Krogh). Bei V. M., dessen Schlagvolum bei Ruhe ungefähr 70 ccm beträgt, ist es bei Arbeit auf 100—150 ccm vergrössert; nur ein einzelner Versuch fällt unter die niedere Grenze, und in deren Nähe fällt gleichfalls das Schlagvolum in dem Versuche mit maximaler Arbeit. Frau M. hat bei Arbeit ein Schlagvolum von ca. 80 ccm, mit abnehmenden Werten von dem ersten bis zum letzten Versuch gegen ca. 50 ccm bei Ruhe. Von den Versuchen mit J. L. in Tabelle XV C weist Versuch 3 nur geringe Vergrösserung des Schlagvolums auf, nämlich bis zu 77 ccm.

Bei einer der vier Versuchspersonen trifft man also in den Arbeitsversuchen ein mit der Arbeit zunehmendes Schlagvolum, bei einer anderen Versuchsperson dagegen ein abnehmendes; bei zwei Versuchspersonen ist es schliesslich unregelmässig schwankend oder wohl vielmehr annäherungsweise konstant; in allen Fällen ist es jedoch grösser als bei Ruhe, zwischen eineinhalb- und dreimal den Ruhewert schwankend. Nur in einem Falle trifft man also das grösste Schlagvolum bei der maximalen Arbeit; in den drei übrigen Fällen ist es bei maximaler Arbeit auffallend klein. In keinem Falle sind die Grenzen der Sauerstoffaufnahme durch die Lungen erreicht worden. Dies deutet mit Bestimmtheit darauf, dass der Kreislauf das entscheidende Moment für die Arbeitsleistung des Individuums abgibt; wie aber in dem einzelnen Falle diese Grenze bestimmt wird, ist dadurch nicht entschieden. Die betreffenden Versuche lassen nämlich mehr als eine Erklärung zu. Erstens ist die Erklärung möglich, dass, wie oben berührt, die Füllung des Herzens inadäquat, die Entleerung aber vollständig ist; zweitens könnte man annehmen, dass die Füllung vollständig, die Entleerung aber unvollständig wäre. Die inadäquate Füllung könnte wieder auf zwei Ursachen beruhen, entweder darauf — und dies ist bei inadäquater Füllung als die Regel zu betrachten —, dass der Druck in den zentralen Venen verhältnismässig niedrig ist, oder dass die Diastole des Herzens bei zunehmender Pulsfrequenz unvollständig wird, weil die Verkürzung des Cyclus des Herzens in besonderem Grade auf Diastole fällt. Letztere Alternative ist indessen sehr wenig wahrscheinlich; man hätte in dem Falle eine umgekehrte Proportionalität zwischen Pulsfrequenz und Schlagvolum zu erwarten; eine solche gibt es aber nicht; gleichfalls wird es unmöglich sein, von dieser Annahme aus zu erklären, weshalb das Schlagvolum in den Versuchen mit J. J. in Tabelle XVI kleiner ist als in den Versuchen mit derselben Versuchsperson in Tabelle XI. Diese Versuche sprechen gleichfalls direkt dagegen, dass das kleinere Schlagvolum auf der anderen von den beiden obengenannten Hauptursachen, unvollständiger Entleerung des Herzens in Systole, beruhen sollte; diese Möglichkeit war allerdings a priori nicht ganz ausgeschlossen, wo es sich von untrainierten Versuchspersonen handelt; wenn aber eine Versuchsperson in untrainiertem Zustand ein grösseres Schlagvolum hat als in trainiertem, ist diese Erklärung nicht anwendbar. Übrig bleibt als einzige wahrscheinliche Annahme, dass das Minutenvolum die für den Kreislauf massgebende Funktion ist, und dass das

Minutenvolum wiederum durch die Füllung der zentralen Venen bestimmt wird, die ihrerseits von den bei der Erörterung der Ruheversuche hervorgehobenen Verhältnissen abhängig ist. Man hat also in allen Fällen mit einer Kette von rein mechanischen Ursachen zu tun. Es fragt sich, ob diese Ansicht sich mit einer Verminderung des Minutenvolums bei maximaler Arbeit vereinigen lässt, wie sich diese in ausgeprägtem Grade im Falle J. L. findet. Der Zusammenhang ist wahrscheinlich, dass die Füllung der zentralen Venen unter anderem von der Mechanik der Respiration[1]) abhängig ist, und diese ist, wenn an die Ventilation grosse Ansprüche gestellt werden, individuell verschieden. Bei J. L. wird nun bei vermehrter Ventilation oder vielmehr bei vergrösserter Respirationstiefe die Vermehrung in gleichem Grade auf Inspiration und auf Exspiration entfallen, so dass die mittlere Stellung, praktisch gesprochen, unverändert bleibt[2]). Da es die Inspiration ist, die aspirierend auf den Blutstrom zu den zentralen Venen wirkt, während die aktive Exspiration vielmehr hemmend wirken wird, wird eine Respirationsform, wie die genannte, da die Exspirationen an Zeit die Inspirationen übertreffen, sehr wohl hindernd auf die Füllung der Cisterna venosa wirken können, namentlich wenn die Respiration sehr kräftig wird, und dies ist eben der Fall bei J. L., wenn die Ansprüche an Respiration und Kreislauf maximal werden. Bei J. J. ändert sich die mittlere Stellung bei Arbeit, wenn auch nur in geringem Grade; bei dieser Versuchsperson ist aber die Respiration bei maximaler Arbeit weit weniger kräftig als bei J. L. Es ist nicht möglich, auf Grund des vorliegenden Materials, diese Frage bis in die Einzelheiten klarzulegen; es scheint mir aber dem Vorliegenden nach am wahrscheinlichsten, dass der Kreislauf bei Arbeit nach denselben Gesetzen reguliert wird, die auch bei Ruhe gelten, dass aber gewisse mechanische Faktoren, und zwar namentlich die Respiration bei Arbeit, eine hervortretendere Rolle spielen können als bei ruhigen Verhältnissen, dass diese Faktoren individuell schwanken und einen in demselben Grade verschiedenen Einfluss auf den Kreislauf ausüben.

Tabelle XVII (S. 374 u. 375) enthält zwei Versuchsreihen, eine mit J. L. und eine mit J. J. von je drei Versuchen. Diese Versuche unterscheiden sich von den im Vorhergehenden besprochenen dadurch, dass sie an demselben Tag nacheinander angestellt wurden, ferner

1) Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 27 S. 126 u. 127. 1912.
2) Hasselbalch, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 105 S. 440.

Tabelle XVII a.

Zeitpunkt	Dauer des Versuches Min.	Pulsfrequenz	Ventilation pro Minute, direkt Liter	Ventilation pro Minute bei 37° C., gesättigt Liter	Respirationsfrequenz	Volum einer Exspiration bei 37° C., gesättigt ccm
J. L. 11. April 1914.						
11h 12′ a.	5	130	38,0	41,7	17,05	2445
11h 37′ a.	5	128	—	—	16,4	—
12h 03′ p.	4	149,5	41,0	44,4	17,15	2590
J. J. 15. April 1914.						
11h 00′ a.	5	129	34,8	37,6	22,2	1695
11h 35′ a.	4	128	31,0	33,3	21,4	1555
11h 54′ a.	4	128,5	32,7	35,1	22,6	1555

Tabelle XVII b.

Zeitpunkt	Pulsfrequenz	Minutenvolum, direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Minutenvolum, reduziert Liter	Schlagvolum ccm
J. L. 11. April 1914.					
11h 15′ a.	127,5	19,0	1718	18,1	142
11h 40′ a.	129,5	18,7	1992	15,6	120
12h 10′ p.	142,5	18,5	2114	14,95	105
J. J. 15. April 1914.					
11h 12′ a.	120	27,8	2361	20,8	173,5
11h 40′ a.	127	24,0	2214	17,7	139,5
12h 00′ p.	125,5	21,5	2105	16,8	134

dadurch, dass die Versuchsperson zwischen den einzelnen Versuchen ununterbrochen arbeitete. Der erste Versuch in jeder Reihe wurde ungefähr so lange nach Anfang der Arbeit angestellt wie die gewöhnlichen Arbeitsversuche, der zweite und dritte Versuch ungefähr bzw. eine halbe und eine ganze Stunde später. Es war der Zweck dieser Versuche, darzutun, dass Respiration und Kreislauf zu dem Zeitpunkt, wo die früher besprochenen Versuche angestellt wurden, ein bleibendes Niveau erreicht haben, was man nach Untersuchungen von Krogh und Lindhard erwarten dürfte. Die Versuche ge-

Tabelle XVII a.

CO_2 in der Exspirationsluft %	Alveolare CO_2-Spannung % u. mm Hg	Sauerstoffaufnahme pro Minute ccm	Respirationsquotient	Anmerkungen
J. L. 11. April 1914.				
4,49	4,88 / 34,8	1639	0,932	Unaufgelegt zur Arbeit.
4,47	—	—	0,889	Ventilation nicht abgelesen.
4,35	4,70 / 33,6	1710	0,922	Störung unmittelbar vor dem Versuch.
J. J. 15. April 1914.				
5,18	5,80 / 41,7	1766	0,938	Unaufgelegt zur Arbeit.
5,14	5,80 / 41,7	1635	0,860	
5,06	5,72 / 41,1	1645	0,889	

Tabelle XVII b.

Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Achsenumdrehungen pro Minute	Technische Arbeit pro Minute kg/m	Anmerkungen
J. L. 11. April 1914.			
90,4	209	649	Im ganzen 65 Min. Arbeit = 44150 kgm.
106,5	218	675	Stoffwechsel im zweiten Versuche auf
114,0	243	753	1660 ccm pro Minute geschätzt.
J. J. 15. April 1914.			
85,0	226	700	Im ganzen 70 Minuten Arbeit =
92,2	225	697	48700 kgm.
98,0	223	691	

langen nicht in allen Stücken, und es bot sich aus verschiedenen Gründen keine Gelegenheit, sie zu wiederholen; sie werden dennoch unter Berücksichtigung verschiedener störender Umstände gewiss in allen wesentlichen Punkten hinreichend überzeugend erscheinen.

Diese Versuche sind im vorhergehenden bereits mehrmals erwähnt worden; es ist sowohl die alveolare Kohlensäurespannung als der Quotient angeführt worden, gleichfalls die Pulsfrequenz, und es liegt somit kein Grund vor, auf diese Funktion näher einzugehen, um so weniger als sie keine Abweichungen von Bedeutung darbieten.

Die einzige Funktion, welche Abweichungen einer solcher Grösse von demjenigen, was zu erwarten wäre, darbietet, dass sie beim ersten Anblick für die kurzdauernden Versuche kompromittierend erscheinen könnten, ist das Minutenvolum. Das Minutenvolum ist bei beiden Versuchspersonen in den ersten Versuchen ungemein gross und geht erst in dem dritten Versuch auf ungefähr normale Werte herab. Die Erklärung dieser Erscheinung ist gewiss, dass beide Versuchspersonen sich zu Anfang der Arbeit „unaufgelegt" fühlten, aber allmählich, wie die Arbeit vorschritt, diese Indisposition überwanden. Was Unaufgelegtsein ist, lässt sich schwerlich definieren; man kann vielleicht sagen, dass es eine instinktmässige Empfindung davon ist, dass man sich nicht zur Arbeit eignet und in unzweckmässiger Weise arbeiten wird und infolgedessen Unlust verspürt anzufangen. Die physiologische Grundlage kann gewiss verschieden sein, aber die Aufzeichnungen bei den Versuchen sind in dieser Beziehung nicht hinreichend. Wir führen sie hier kurz an. Ausser den beiden ersten Versuchen in Tabelle XVII, wo das Minutenvolum bei beiden Versuchspersonen grösser ist als in anderen Versuchen mit entsprechender Arbeit — bei J. J. ist zugleich die Sauerstoffaufnahme ungemein hoch —, finden sich in den übrigen Tabellen einzelne Fälle, in denen die Versuchsperson von selbst angab, „unaufgelegt" zu sein, so in Tabelle XI C Versuch 4, wo das Minutenvolum sehr gross ist, ferner Versuch 8, der nichts Ungewöhnliches darbietet, in Tabelle XII C Versuch 9, wo die Pulsfrequenz ungemein hoch ist, in Tabelle XIII C Versuch 9, wo sowohl Sauerstoffaufnahme als Minutenvolum viel grösser ist, als man nach der Grösse der Arbeit erwarten sollte.

Dass in Tabelle XVII der Grund zu den abweichenden Minutenvolumina in dem obengenannten Verhältnis zu suchen ist, und dass es nicht berechtigt sein wird, von diesen Versuchen aus zu schliessen, dass längerdauernde Versuche im allgemeinen andere Resultate ergeben werden als die kurzdauernden, scheint mir daraus hervorzugehen, dass in den beiden Reihen die letzten Versuche, wenn die Minutenvolumina nach der Grösse der Arbeit geordnet werden, auf dieselbe Linie fallen wie die übrigen Versuche mit den beiden betreffenden Versuchspersonen, während die ersten Versuche in beiden Fällen sich als abweichend ergeben. Wie das Minutenvolum verhält sich auch die Ausnutzung, die erst in dem dritten Versuch ihr gewöhnliches Niveau erreicht. — Unter gewöhnlichen Verhältnissen

darf man sicherlich damit rechnen, dass das Minutenvolum, wie die übrigen untersuchten Funktionen, sehr schnell ein konstantes Niveau erreichen wird. Es kann natürlicherweise aber nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne der auffallend hohen Minutenvolumina, die ab und zu unter den kurzwierigen Versuchen, namentlich in Tabelle XIII C unter den Versuchen mit der am wenigstens geübten Versuchsperson vorkommen, niedriger ausgefallen sein würden, wenn die Versuche über eine längere Zeit ausgedehnt worden wären. Solche Fragen werden sich indessen nicht lösen lassen, bevor ein grösseres Versuchsmaterial vorliegt.

Ich erwähne nur noch kurz eine Reihe Versuche in Tabelle XVIII, welche zeigen, dass das Minutenvolum sich ebensowenig bei Arbeit wie bei Ruhe, auch nicht durch eine bedeutende Abnahme der alveolaren Sauerstoffspannung, beeinflussen lässt. Die Tabelle umfasst acht Kreislaufversuche, aber nur sieben Respirationsversuche mit drei Versuchspersonen. Die Versuche wurden in der pneumatischen Kammer nach einem Aufenthalt von ein paar Stunden bei niedrigem Druck angestellt.

(Tabelle XVIII siehe S. 378 und 379.)

Diese Versuche bieten, wie bereits bei den Ruheversuchen in Tabelle IX erwähnt, die Schwierigkeiten dar, dass die alveolare Sauerstoffspannung in den Kreislaufversuchen leicht einen anderen Wert als in den Respirationsversuchen ergibt, und dass man in dem Falle die direkt gefundenen Minutenvolumina nicht reduzieren kann, da die Reduktion erfordert, dass das Blut im Kreislaufversuche eben bis zu dem unter den gegebenen Versuchsbedingungen gewöhnlichen Niveau gesättigt wird. In drei Fällen, in denen die erwähnte Differenz zwischen den Sauerstoffspannungen recht bedeutend war, versuchte ich eine Korrektion der Sauerstoffaufnahme in den Kreislaufversuchen unter Berücksichtigung der vorhandenen CO_2-Spannung in beiden Versuchen. Ich betrachte indessen eine solche Korrektion als so unsicher, dass ich es nicht der Mühe wert fand, die tatsächlichen mittleren Spannungen in den Kreislaufversuchen zu berechnen, sondern mich mit den arithmetischen Mitteln begnügte; ich werde daher auch nicht näher auf diese Berechnung eingehen, sondern mich darauf beschränken, festzustellen, dass die Resultate dieser trotz der Unsicherheit der Korrektion nicht viel von denjenigen abweichen, die ich mit denselben Versuchspersonen bei normalem Druck fand. Dies gilt zuvörderst von dem Versuch mit J. J. und den beiden ersten Versuchen

Tabelle XVIIIa.

Datum	Barometer	Dauer des Versuches Min.	Ventilation pro Minute direkt Liter	Ventilation pro Minute bei 37° C. gesättigt Liter	Respirationsfrequenz	Volum einer Exspiration bei 37° C. gesättigt ccm	$CO_2 + O_2$ in der Exspirationsluft %
V. M. 1914.							
30. März	537,5	5	29,2	32,7	15,5	2110	7,53 13,14
6. April	540	5	29,7	33,1	14,0	2365	7,69 13,10
6. „	495	5	24,6	27,3	11,5	2375	8,29 12,52
J. L. 1914.							
6. April	540	5	49,7	55,1	22,5	2450	6,05 15,06
6. „	495	3,13	48,8	54,0	19,95	2705	6,23 14,84
8. „	539	5	33,4	37,2	17,6	2115	5,99 14,57
J. J. 1914.							
8. April	539	5	43,2	48,2	24,9	1935	6,82 14,09

Tabelle XVIIIb.

Datum	Barometer	Achsenumdrehung pro Minute	Technische Arbeit pro Minute kg/m	Minutenvolum, direkt Liter	Sauerstoffaufnahme während des Versuches pro Minute ccm	Sauerstoffaufnahme, korrigiert ccm
V. M. 1914.						
30. März	537,5	167	517	17,45	1699	—
6. April	540	171,5	584	19,85	1873	—
6. „	495	169,5	424	19,75	1816	1619
J. L. 1914.						
30. März	537	213,5	662	15,25	1617	—
6. April	540	211,5	718	17,55	1645	1803
6. „	495	210,5	652	17,9	1876	—
8. „	539	187,5	469	14,9	1799	1679
J. J. 1914.						
8. April	539	221,5	686	20,2	2059	—

Tabelle XVIII a.

$CO_2 + O_2$ in der Alveolarluft berechnet %	$CO_2 + O_2$ in der Alveolarluft mm Hg	$CO_2 + O_2$ im Kreislaufversuch $\frac{I+II}{2}$	O_2-Aufnahme pro Minute ccm	Respirationsquotient	Anmerkungen
V. M. 1914.					
8,16	40,1	45,5	1464	0,950	
12,50	61,3	59,9			
8,27	40,75	46,9	1492	0,968	
12,53	61,7	61,0			
8,90	39,9	43,3	1204	0,972	Übelbefinden; Übel, Kopfschmerzen, Oppression.
11,90	53,3	61,7			
J. L. 1914.					
6,58	32,4	39,5	1840	1,025	
14,60	71,9	62,9			
6,71	30,0	36,3	1707	1,015	Versuch unterbrochen, weil die Exspirationsklappe losging.
14,40	64,4	67,7			
6,58	32,4	38,1	1374	0,917	
13,80	67,8	81,0			
J. J. 1914.					
7,50	36,9	43,9	1895	0,982	
13,40	66,7	67,8			

Tabelle XVIII b.

Sauerstoffaufnahme in Respirationsversuchen ccm	Pulsfrequenz	Minutenvolum, reduziert Liter	Schlagvolum ccm	Sauerstoffaufnahme pro Liter Blut ccm	Anmerkungen
V. M. 1914.					
1464	147	15,0	102	97,2	
1492	147	15,8	108	94,3	
1204	150	14,7	98	82,0	Nachmittagsversuch.
J. L. 1914.					
(1725)	156	(16,3	104)	106,0	Respirationsversuch misslungen.
1840	150	17,9	119	103,0	
1707	162	16,3	101	104,7	Nachmittagsversuch.
1374	126	12,2	97	112,5	
J. J. 1914.					
1895	138	18,6	135	102,0	

mit V. M. In diesen Fällen ist der Unterschied zwischen den Sauerstoffspannungen in den beiden zusammengehörenden Versuchen so gering, dass man von ihnen ganz absehen kann. Auch der letzte Versuch mit V. M. wird sich in Tabelle XIII C in die Reihe einfügen lassen, wenn die Korrektion auch einen verhältnismässig grossen Fehler darbieten sollte. Dieser Versuch ist indessen schwer zu beurteilen, da er zu einer anderen Zeit des Tages angestellt wurde als gewöhnlich; dasselbe gilt von dem dritten Versuch bei J. L. Der letzte Versuch mit dieser Versuchsperson wird gleichfalls mit oder ohne Korrektion mit den Versuchen der Tabelle XII C übereinstimmen; dagegen sind die beiden ersten Versuche so unsicher, dass man sie kaum mitrechnen darf. In dem ersten Versuch ist der Stoffwechsel auf dasselbe veranschlagt wie im dritten Versuch, da die Arbeit in den beiden Fällen dieselbe ist; da aber die Versuche an verschiedenen Tagen und zu verschiedenen Tageszeiten angestellt wurden, wird der Fehler eventuell recht bedeutend sein können. In dem zweiten Versuch ist sogar die korrigierte Sauerstoffaufnahme niedriger als die Sauerstoffaufnahme in dem entsprechenden Respirationsversuch, was zweifelsohne darauf beruht, dass die Fahrtgeschwindigkeit nicht konstant war. J. L. war unter diesen Versuchen, die von einem ungeübten Assistenten geleitet wurden, in zu hohem Grade von dem Verlauf des Versuches in Anspruch genommen. — Von diesen verschiedenen Unfällen abgesehen, meine ich indessen, jedenfalls in betreff der zwei Versuchspersonen feststellen zu können, dass niedriger Druck ebensowenig bei Arbeit wie bei Ruhe einen nachweisbaren Einfluss auf den Kreislauf ausübt.

Meine Versuche zeigen also, dass das Minutenvolum des Herzens bei Muskelarbeit vergrössert ist, und sie machen es wahrscheinlich, dass die nächste Ursache der Vergrösserung, wie bei Ruhe, in vasomotorischen Veränderungen der peripheren Gefässgebiete liegen muss. Die Versuche zeigen ferner, dass die Minutenvolumvergrösserung der Zunahme der Arbeit nicht proportional ist, indem auch die Ausnutzung gesteigert ist, und zwar nach einer zunehmenden Skala, jedenfalls bei geübten Versuchspersonen.

Diese Steigerung der Ausnutzung ist bis auf weiteres ganz rätselhaft. Da die Sauerstoffspannung im Muskelgewebe nach Untersuchungen von Verzar[1]) zu Null angesetzt werden muss, und da

1) The Journ. of Physiol. vol. 45 p. 39. 1912.

die alveolare Sauerstoffspannung bei Muskelarbeit nicht oder jedenfalls im allgemeinen nicht gesteigert wird, kann der Spannungsunterschied zwischen Blut und Gewebe bei Arbeit nicht grösser sein als bei Ruhe, und dennoch kann das Blut in einem Arbeitsversuch ungefähr dreimal so viel Sauerstoff pro Liter abgeben als bei Ruhe, trotzdem der Blutstrom gleichzeitig verdreifacht worden ist. Man weiss allerdings, dass verschiedene Umstände, wie gesteigerte Kohlensäurespannung [1]) und gesteigerte Temperatur [2]) zur Formveränderung der Sauerstoffbindungskurve beitragen können; aber solche Momente wirken doch nur innerhalb recht enger Grenzen. Auch fixe Säuren im Blute können die Form der Kurve ändern; solche Säuren werden indessen erst allmählich in so grossen Mengen vorhanden sein können, dass ihr Auftreten Bedeutung erhalten könnte, wenn auch ein lokales Auftreten dieser Stoffe nach den neueren Untersuchungen auf dem Gebiete der Muskelphysiologie nicht als ausgeschlossen betrachtet werden kann. Wahrscheinlich ist es eine Kombination dieser Ursachen, die die schwach meionektische Kurve nach Arbeit veranlassen [3]). Auch bei Arbeit wurde das CO_2-bindende Vermögen des Blutes vermindert (von 46,3 auf 30,3), wenn das Blut dem arbeitenden Muskel entnommen wurde [4]). Man muss ferner mit der Möglichkeit rechnen, dass während der Arbeit gewisse Enzyme auftreten oder aktiviert werden, die Sauerstoff abzuspalten vermögen, sogenannte Katalasen; diese Stoffe sind indessen sehr wenig bekannt, und es scheint a priori nicht wahrscheinlich, dass die Ausnutzung auf diesem Wege sollte um soviel gesteigert werden können, wie es in den Versuchen der Fall ist.

Es ist mir a priori sehr wenig wahrscheinlich, dass eine Vermehrung der abgegebenen Sauerstoffmenge um 2—300 % in anderer Weise sollte zustande kommen können als durch physikalische Veränderungen, Veränderungen der Diffusionsbedingungen in wesentlichen Punkten durch quantitative Veränderungen eines oder mehrerer von den Faktoren, deren Grösse in erster Linie für die Diffusion entscheidend ist.

---

1) Bohr, Hasselbalch und Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 16 S. 402. 1904.

2) Caspari und Loewy, Biochem. Zeitschr. Bd. 27 S. 405. 1910.

3) Barcroft, Peters, Roberts and Rüffel, The Journ. of Physiol. vol. 45, Proceedings June 18th 1913.

4) Morawetz und Walker, Biochem. Zeitschr. Bd. 60 S. 395. 1914.

Diese wichtige Frage gehört indessen zu den vielen, die in diesem Aufsatz dahingestellt bleiben müssen.

Zusammenfassung.

(Vgl. S. 317.)

1. Das Minutenvolum des Herzens ist bei Muskelarbeit wie bei Ruhe im grossen ganzen eine Funktion des respiratorischen Stoffwechsels.

2. Das Minutenvolum nimmt also bei Muskelarbeit zu. Bei der strengsten in meinen Versuchen vertretenen Arbeit wurde es, einer Stoffwechselsteigerung von etwa zehnmal den Ruhestoffwechsel entsprechend, bis auf sechsmal den Ruhewert vergrössert. Die Vergrösserung hat annehmbar dieselbe Ursache wie bei Ruhe.

3. Die Ausnutzung des Sauerstoffes des Blutes, die bei Ruhe konstant ist, ist bei Muskelarbeit gesteigert, und zwar in grossen Zügen mit der Arbeit zunehmend. Die grösste Sauerstoffaufnahme bei einem normalen Versuchsindividuum beträgt 148,5 ccm pro Liter, einem Ausnutzungkoeffizienten von 0,795 entsprechend. Welches besondere Verhältnis eine so grosse Sauerstoffabgabe ermöglicht, lässt sich nicht entscheiden.

4. Bei Muskelarbeit nimmt gleichfalls der Rhythmus des Herzens zu, und die Veränderung ist der Arbeit proportional, quantitativ aber bedeutend geringer als die Vergrösserung des Minutenvolums.

5. Das Schlagvolum des Herzens ist somit bei Muskelarbeit vergrössert. Da indessen das gegenseitige Verhältnis zwischen Minutenvolum und Pulsfrequenz individuell schwankt und auf vielen Wegen beeinflusst werden kann, lassen sich keine allgemeinen Gesetze für die Schwankungen des Schlagvolums nachweisen.

6. Ausser der Grösse der Arbeit hat auch das Arbeitstempo in verschiedener Weise einen Einfluss sowohl auf die Respiration als auf den Kreislauf.

7. Auch individuelle Verhältnisse, wie Indisposition, scheinen einen Einfluss auf den Kreislauf erhalten zu können.

8. Dagegen besteht kein prinzipieller Unterschied zwischen dem Verhalten der Respiration und des Kreislaufes bei Muskelarbeit bei Frauen und Männern.

9. Übung oder Training bewirkt bei Ruhe eine Steigerung des Stoffwechsels, eine im Verhältnis dazu noch grössere Vermehrung des Minutenvolums und also eine geringere Ausnutzung

des Sauerstoffes im Blute; ferner eine Herabsetzung der Pulsfrequenz und also eine sehr bedeutende Vergrösserung des Schlagsvolums. Bei Muskelarbeit wird der Trainierte eine gegebene Arbeit mit geringerer Stoffwechselsteigerung, kleinerem Minutenvolum, besserer Ausnutzung, niedrigerer Pulsfrequenz und kleinerem Schlagvolum ausführen als der Untrainierte.

10. Der Begriff Nutzwirkung ist zu definieren als der Teil der anlässlich der Arbeit aktivierten chemischen Energie, der sich in potentielle Muskelenergie umsetzen lässt, ohne Rücksicht darauf, ob letztere unter den vorhandenen Bedingungen in Arbeit umgesetzt werden kann oder umgesetzt wird. Der Begriff der Nutzwirkung soll sich auf den Organismus, nicht auf zufällige Apparate beziehen.

11. Als Grundlinie der Berechnung der Nutzwirkung ist die Arbeitsstellung anzuwenden.

12. In Respirationsversuchen, bei denen die Versuchsperson nicht psychisch indifferent war, kann der Respirationsquotient nicht zur Berechnung der Art der Abbauprozesse angewandt werden, da in diesen Fällen nur die Sauerstoffaufnahme, nicht aber die Kohlensäureabgabe als ein Ausdruck des Stoffwechsels betrachtet werden kann.

Die Wirkungen des Lichtes auf die lebende Substanz[1]).

Von

Sanitätsrat Dr. **Fritz Schanz**-Dresden.

(Mit 3 Textfiguren.)

Das Licht wirkt auf die lebende Zelle, von der es absorbiert wird, als chemischer Reiz. Wie haben wir uns die chemische Wirkung des Lichtes hierbei zu denken? Wir wissen, dass chemische Prozesse durch Licht beschleunigt werden. Als Beispiel kann hier die Bildung des Methämoglobins aus Oxyhämoglobin angeführt werden. Sauerstoff kann aus Ozon gebildet werden, wie umgekehrt durch Licht anderer Wellenlänge Ozon aus Sauerstoff entsteht. Durch Beeinflussung der chemischen Avidität der reagierenden Stoffe können je nach den Umständen Spaltungen und Synthesen bewirkt werden. Indirekt können Stoffe gebildet werden, die andere chemische Prozesse in ihrem Verlauf beschleunigen. Einblick in den Verlauf des Zellenlebens können wir gewinnen durch Studium der Veränderungen, welche die chemischen Bestandteile der Zellen durch Licht erleiden, und durch Erforschung der Wirkungen des Lichtes auf die normalerweise im Gewebe sich abspielenden Prozesse. Meiner Ansicht nach verdient vor allem die Frage Beachtung: Wie wirkt das Licht auf die Eiweisskörper? Die wichtigsten Bestandteile der Zelle sind die Eiweisskörper. Von diesen haben Dreyer und Hansen[2]) erwiesen, dass sie photosensibel sind. Die verschiedenen Eiweisskörper wurden in Lösung in Quarzgefässen bei der konstanten Temperatur von 15—16° C. der Einwirkung der Strahlen einer Banglampe ausgesetzt. Es zeigte sich dabei, dass die Eiweissstoffe unter Einwirkung der kurzwelligen Lichtstrahlen koagulieren.

1) Nach einem Vortrag, gehalten in der Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Dresden am 13. März 1915.

2) Compt. rend. t. 145. 1907.

Es wurden unter der Lichtwirkung lösliche Eiweisskörper in unlösliche übergeführt. Das heisst also, die Struktur des Eiweissmoleküls wurde durch das Licht in dem Sinne verändert, dass lösliche Eiweissstoffe zu unlöslichen umgewandelt wurden. Dreyer und Hansen begnügen sich mit der Feststellung dieser Tatsache, sie ziehen daraus keine weiteren Schlüsse, und doch verdient diese Arbeit für das Studium der biochemischen Lichtwirkung ganz besondere Beachtung.

Wenn wir das Eiweiss aus einem Ei mit physiologischer Kochsalzlösung verreiben, die Lösung filtrieren, so erhalten wir eine klare Lösung, in der verschiedenartige Eiweisskörper enthalten sind. Die leicht löslicheren bezeichnen wir als Albumine, die schwerer löslichen als Globuline. Wir sprechen nicht von Albumin und Globulin, sondern von Albuminen und Globulinen, weil wir wissen, dass diese auch Gruppen von Eiweisskörpern darstellen, denen nur gewisse Eigenschaften gemeinsam sind. Erleiden diese Substanzen, ehe sie koagulieren, durch Licht irgendwelche Veränderung? Das ist die Frage, mit deren Beantwortung ich mich jetzt beschäftigt habe. Die Eiweisskörper sind kolloidale Stoffe. Es ist bekannt, das kolloidale Lösungen unter Lichteinwirkung rascher ausflocken. Durch das Licht werden die kleinsten Teilchen zu grösseren Aggregaten zusammengeballt, aus leicht löslichen Stoffen werden schwerer lösliche. Es war von vornherein nicht unwahrscheinlich, dass auch bei den Eiweisslösungen solche Veränderungen festzustellen sein würden. Und es lag schon eine Untersuchung von Chalupecky vor, die diese Annahme rechtfertigt. Chalupecky[1]) hat Hühnereiweiss und Eiweisslösungen, die er aus Kristallinsen von Schweinsaugen hergestellt hatte, dem Licht der Quarzlampe ausgesetzt und gezeigt, dass das Licht die leicht löslichen Eiweissstoffe, ehe es dieselben zur Gerinnung bringt, zunächst in schwerer lösliche und dann erst in unlösliche überführt. Aus den Albuminen werden Globuline und daraus schliesslich koaguliertes Eiweiss. Dadurch, dass Albumine in Globuline umgewandelt werden, tritt keine sichtbare Veränderung an der Eiweisslösung auf. Durch die für die Trennung der Albumine von den Globulinen gebräuchlichen Reaktionen lässt sich aber leicht zeigen, wie das Licht die Eiweisslösungen verändert. Chalupecky hat seine Eiweisslösungen in

1) Wiener klin. Wochenschr. 1913 Nr. 31 und 32.

Quarzeprouvetten in einer Entfernung von 20 cm von einer Quarzlampe aufgestellt und gekühlt. Im Eiereiweiss hatte die Menge der schwerer löslichen Eiweisskörper während einer zweistündigen Belichtung um 10,3 %, beim Linseneiweiss während einer vierstündigen Belichtung um 13,3 % zugenommen.

In 10 ccm Eiereiweisslösung waren:

	vor der Belichtung	nach der Belichtung
1. Albumine	149,7 mg	138,9 mg
2. Globuline	3,8 „	20,4 „
3. Koagulierte Eiweisse . . .	— „	0,8 „

In 10 ccm Linseneiweisslösung waren:

	vor der Belichtung	nach der Belichtung
1. Albumine	85,2 mg	48,0 mg
2. Globuline	96,1 „	40,8 „
3. Koagulierte Eiweisse . . .	— „	79,4 „

Bei diesen Versuchen ist es gar nicht ausgeschlossen, dass durch Katalyse die Menge der koagulierten Eiweisse mit der Zeit noch weiter angestiegen wäre.

Ich habe die Versuche von Chalupecky mit Eiereiweiss nachgeprüft und verschiedenfach variiert. Es war in allen Fällen leicht nachzuweisen, dass die Eiweissstoffe in dem Sinne durch Licht eine Veränderung erleiden, dass leicht lösliche in schwerer lösliche umgewandelt werden.

Lässt sich auch bei anderen Eiweisskörpern eine solche Lichtwirkung nachweisen? Wenn dies der Fall wäre, würden wir ja Einblick erlangen in die Vorgänge, die das Licht als chemischer Reiz an der belebenden Substanz auslöst. Ich habe deshalb die Eiweissstoffe des Blutes daraufhin geprüft. Bei den ersten Versuchen erhielt ich bei der Ausfällung der Globuline so dicke, massige Niederschläge, dass der Prozess schwer zu erkennen war. Ich habe dann das Blutserum um das 20- und 30fache mit 0,5 %iger Kochsalzlösung verdünnt. Daran lässt sich dann derselbe Prozess wie bei dem Eiereiweiss leicht feststellen.

Die Versuche wurden folgendermaassen ausgeführt: Eiereiweiss wird mit 0,5 %iger Kochsalzlösung zehnmal verdünnt und durch Berkefeldfilter filtriert. Das Filtrat ist spiegelklar. 60 ccm von dieser Lösung wird bei diesem Versuch in einer Glasschale, die mit

einer Quarzplatte abgedeckt war, 30 cm unterhalb einer Quarzlampe aufgestellt und deren Licht ausgesetzt. Nach 4 Stunden wird die Hälfte der Lösung zu einem Versuch abgesaugt und der Rest nach achtstündiger Belichtung zu dem Versuch verwandt. Setzt man zu 10 ccm der unbelichteten Lösung 2 ccm gesättigte Kochsalzlösung und 1 ccm sehr verdünnte Essigsäure, so tritt keine Veränderung ein, wogegen bei der vierstündig belichteten Lösung sofort eine Trübung festzustellen ist, die bei der achtstündig belichteten Probe erheblich stärker ausfällt. Setzt man zu 10 ccm der unbelichteten Lösung 10 ccm gesättigte Ammoniumsulfatlösung, so tritt durch die Ausfällung der Globuline eine leichte Trübung auf. Bei den belichteten Proben ist dieselbe erheblich stärker und ist entsprechend der längeren Belichtung bei der einen Probe stärker als bei der andern. Zur Prüfung des Koagulationspunktes wurde den Lösungen etwas Kochsalz und eine Spur Essigsäure zugesetzt und die Lösungen nebeneinander im Wasserbad erhitzt. Dabei sieht man, wie bei der am längsten belichteten Probe schon zwischen 40 und 50° C. die Gerinnung vollständig wird. Dann folgt die Gerinnung in dem weniger lang belichteten Röhrchen, und erst, wenn diese vollständig geworden, beginnt sie im nicht belichteten Röhrchen. Der Versuch mit stark verdünntem Blutserum verläuft in derselben Weise. Die Veränderung der Eiweisskörper durch das Licht lässt sich also ganz augenfällig zeigen. Es wurden auch noch Analysen angestellt.

In 10 ccm stark verdünnten Serums waren:

	vor der Belichtung	nach der achtstündigen Belichtung
1. Albumine	27,0 mg	3,9 mg
2. Globuline	2,1 „	24,2 „

Bei diesen chemischen Arbeiten hat mir Herr Nitzsche, wissenschaftlicher Hilfsarbeiter an der Zentralstelle für öffentliche Gesundheitspflege, geholfen; ich möchte ihm auch hier meinen Dank aussprechen.

Diese Versuche zeigen, dass das Licht die Struktur der Eiweisskörper in dem Sinne verändert, dass aus leicht löslichen schwerer lösliche werden. Es ist dies dasselbe, was Chalupecky vom Eiereiweiss und Linseneiweiss feststellen konnte. Was vom Eier-, Linsen- und Serumeiweiss zutrifft,

dürfte auch für die Eiweisskörper im allgemeinen zutreffen, und es will mir scheinen, als ob dies das biologische Grundgesetz über die Wirkung der strahlenden Energie auf die lebende Substanz darstellt. Wir sehen hier, wie das Licht die Stoffe, die für das Leben der Zelle unerlässlich sind, verändert. Diese Veränderungen, welche die Eiweissstoffe erleiden, veranlassen die Reaktionen in der lebenden Zelle und bei den Geweben, die mit Nerven und Blutgefässen versehen sind, auch Reaktionen in der Umgebung. Wir haben jetzt eine Vorstellung, wie das Licht als Reiz auf die lebende Zelle und deren Umgebung einwirkt. Es liegt mir fern, zu bestreiten, dass den eingangs erwähnten Faktoren auch einige Bedeutung zukommt. Sie können indirekt einwirken, hier aber findet sich eine direkte Einwirkung des Lichtes auf die Stoffe, die für das Leben der Zelle unerlässlich sind.

Meiner Ansicht nach werden wir durch das Studium dieser Wirkungen des Lichtes auf die Zelle Einblick erhalten in viele elementare Vorgänge des Lebens. Die verschiedenartigsten Lichtwirkungen in der Natur werden auf diesen Prozess zurückzuführen sein. Schon bei uns am menschlichen Körper sehen wir Veränderungen durch das Licht, die diesen Prozess erkennen lassen. Wir sehen, dass in den Zellen, wie dies am besten die v. Hess'sche Untersuchung am Kapselepithel der Augenlinse gezeigt hat, zuerst die Kernteilungsvorgänge, die sich wahrscheinlich in den am leichtesten löslichen Eiweissstoffe der Zelle abspielen, am ehesten Veränderungen erleiden. Wir sehen, dass die Haut an Stellen, die beständig der Lichteinwirkung ausgesetzt sind, im Laufe des Lebens derber wird als die Haut, die vor Lichteinwirkung mehr geschützt ist. Am klarsten scheint sich diese Lichtwirkung an der Augenlinse zu zeigen. Das Studium dieser Veränderungen hat mich zu obigen Untersuchungen veranlasst, und darum möchte ich hier eine zusammenfassende Darstellung dieser Veränderungen geben.

Von dem Licht, das uns die Sonne zustrahlt, ist nur ein Teil sichtbar. Ein grosser Teil erreicht gar nicht die Netzhaut, und, wenn er sie erreicht, vermag er sie nicht als Licht zu erregen. Ein grosser Teil dieser Lichtstrahlen wird schon von der Augenlinse absorbiert. Beim Menschen hat die Linse von Jugend auf einen gelblichen Farbton, im Laufe des Lebens wird er intensiver, und am Ende des Lebens sieht die Linse bernsteingelb aus. Dieser Farbenton wird dadurch veranlasst, dass die Linse blaue und violette

Strahlen absorbiert; man kann bei geeigneter Versuchsanordnung sehen, wie sie unter Einwirkung solcher Strahlen fluoresziert[1]). Noch intensiver werden die ultravioletten Strahlen absorbiert. Ich habe die Absorption der Linse mittels eines Quarzspektrographen[2]) und mittels eines Quarzspektralphotometers[3]) geprüft. Die Linse einer 60jährigen Frau war, um für die Untersuchung ebene Flächen zu erhalten, zwischen zwei Quarzplatten plattgedrückt zu einer 3 mm

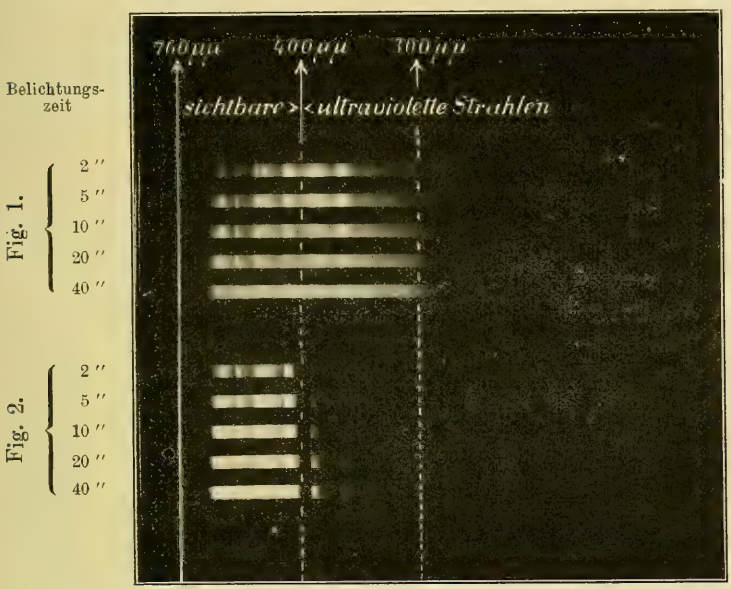


Fig. 1. Absorptionsspektren von der Hornhaut einer 60jährigen Frau. — Fig. 2. Absorptionsspektren von der völlig durchsichtigen Linse derselben Frau.

dicken Schicht. Fig. 1 stellt Spektren des Lichtes dar, das von einer Bogenlampe durch die Hornhaut dieses Auges hindurchgegangen war und auf die Linse auffiel. Fig. 2 sind Spektren des Lichtes, das von jenem Licht noch die 3 mm dicke Linsenschicht passiert hat. Die Differenz der Spektren von Fig. 1 und 2 ergibt

---

1) Schanz und Stockhausen, Über die Fluoreszenz der Linse. v. Graefe's Arch. Bd. 78 H. 1.

2) Schanz und Stockhausen, Die schädigenden Wirkungen der kurzwelligen Lichtstrahlen. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 23 S. 397.

3) Schanz, Über die Veränderungen und Schädigungen der Augen durch die nicht direkt sichtbaren Lichtstrahlen. v. Graefe's Arch. Bd. 86 H. 3.

das Licht, das eine 3 mm dicke Linsenschicht absorbiert. Im Leben ist die Linse im Pupillargebiet erheblich dicker. Es wird noch mehr absorbiert, als bei dieser Darstellung sich zeigt. Bei der Untersuchung mit dem Spektralphotometer ergab sich derselbe Befund. In Fig. 3 sind die Absorptionskurven von vier Augenlinsen in 3 mm Dicke dargestellt. Bei λ 400 $\mu\mu$ beginnt das Ultraviolett. Diese Kurven zeigen, wie intensiv die Linse ultraviolette Strahlen absorbiert und

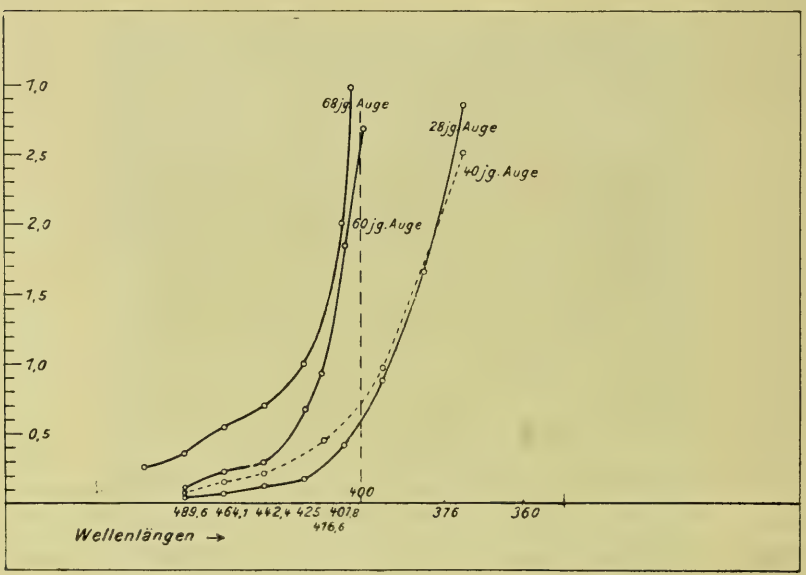


Fig. 3. Absorptionskurven einer 3 mm dicken Linsenschicht.

wie mit zunehmendem Alter die Absorption wächst. Im Alter von 50 Jahren wird von der Augenlinse alles Ultraviolett absorbiert. Das ist eine ganz erhebliche Lichtmenge. Wir machen uns davon meist keine richtige Vorstellung. Fig. 4 sind Spektren, die mit einem Quarzspektrographen vom blauen Himmelslicht in Dresden aufgenommen worden sind. Die Aufnahmen sind gemacht um $^1/_2$2 Uhr am 24. Januar 1910, also zu einer Jahreszeit, zu der bei uns das Sonnenlicht am ärmsten an Ultraviolett ist. Der Spektralapparat war dabei etwa 30 ° über den Horizont eingestellt. Es war noch nicht die hellste Himmelsstelle für die Aufnahme verwandt. Bei λ 400 $\mu\mu$ endet das sichtbare Spektrum. Berücksichtigt man, dass schon Strahlen aus dem Bereich der blauen und violetten in der Linse absorbiert werden, so ergibt sich, dass die Hälfte dieser Tages-

lichtspektren erzeugt wird von Strahlen, die die Netzhaut direkt nicht wahrnimmt. Von diesen unsichtbaren Strahlen werden mit zunehmendem Alter immer mehr von der Linse absorbiert, so dass mit 50 Jahren diese Strahlen fast vollständig von ihr verschluckt werden. Das ist eine ganz erhebliche Lichtmenge, und es sind die Strahlen, von denen wir wissen, dass sie chemisch besonders wirksam sind.

Sollte dieses Licht in der Linse wirkungslos bleiben? Auf diese Frage gibt es eine sehr bestimmte Antwort. Diese Strahlen sind keinesfalls wirkungslos. Wenn wir solche Wirkungen nicht kennen, müssen wir danach suchen. Wenn wir solches Licht in

Fig. 4. Mit einem Quarzspektrographen in Dresden aufgenommene Spektren des diffusen Tageslichtes.

hoher Intensität beispielsweise in einem Sonnenbad auf eine Hautstelle, die sonst nicht der Belichtung ausgesetzt ist, längere Zeit einwirken lassen, so erhalten wir auch bei uns in der Tiefebene eine Rötung der Haut, die sich bis zur Entzündung mit Blasenbildung steigern kann. Wie kommt diese Reaktion zustande? Wir müssen dabei zwei Arten von Reaktionen unterscheiden. Die Reaktion in der Zelle selbst und die in deren Umgebung. In der Zelle selbst werden die vitalen Prozesse, beispielsweise die Kernteilung, beeinflusst, in der Nachbarschaft werden auf dem Wege des Reflexes Erregungen erzeugt, die schliesslich die entzündlichen Erscheinungen der belichteten Gewebe veranlassen. In der Haut haben wir ein zellenreiches Gewebe, wir haben Nerven, Blut- und Lymphgefässe. Der Lichtreiz, der eine solche Hautpartie trifft, wird auf die Zellen direkt einwirken. Die vitalen Prozesse in den Zellen werden beeinflusst, es wird in den Zellen selbst eine Reaktion auftreten; aber auch in der Nachbarschaft der Zellen werden auf den Wegen der

Nerven- und Blutbahnen Reaktionen ausgelöst werden, welche die Rötung und Entzündung des belichteten Bezirkes veranlassen. In der Linse liegen die Verhältnisse anders. Die Linse ist zellenarm, sie besitzt weder Nerven noch Blutgefässe. Es fehlt ihr also der Apparat, der nötig ist, um Reaktionen in der Umgebung der belichteten Zellen auszulösen. Die Linse hat unter der vorderen Kapsel das sogenannte Kapselepithel, eine einfache Lage kubischer Zellen. Die Linsenmasse selbst besteht aus 7—10 mm langen, kernarmen Linsenfasern. An den Kapselepithelien sehen wir bei starken Lichteinwirkungen Veränderungen in den Zellen selbst. Es tritt rasche Zellteilung ein, daran anschliessend rascher Zerfall der Zellkerne und Degeneration der Zellen. Eine Reaktion auf dem Wege der Nerven- und Blutbahn lässt sich nicht auslösen, eben weil diese auch im Kapselepithel fehlen. In der grossen Masse der Linse, die sehr zellenarm ist, wird die Reaktion in den Zellkernen wohl der im Kapselepithel entsprechen. Bei der Zellarmut der Linsenmasse ist diese Reaktion noch nicht beobachtet worden. Eine Reaktion, wie wir sie in der Haut beobachten, ist nicht möglich, weil die dazu nötigen Einrichtungen, die Nerven und Blutbahnen, vollständig fehlen. Sind wegen des Fehlens dieser Einrichtungen keine solche Reaktionen möglich, so wird das Licht doch chemisch auf die Eiweissstoffe wie in den Geweben, die mit Nerven und Blutgefässen versehen sind, einwirken. Wir kennen in der Linse einen Prozess, der sich während des ganzen Lebens abspielt, und der darin besteht, dass sich aus leich' löslichen Eiweisskörpern schwerer lösliche bilden. Wie Mörner[1]) und Jess[2]) gezeigt, entsteht die Verdichtung des Linsenkerns, welche die Altersweitsichtigkeit bedingt, dadurch, dass sich im Zentrum der Linse schwerer lösliche Eiweissstoffe bilden auf Kosten der leichter löslichen. Es ist sehr wahrscheinlich, dass das Licht, das von den Eiweissstoffen der Linse absorbiert wird, dort genau so wirkt wie sonst auf die Eiweisskörper, dass es die Ursache dieses Verhärtungsprozesses ist. Wenn wir am Ende des Lebens Trübungen an der Linse (grauen Star) beobachten, so ist dies das Ende dieses Verwandlungsprozesses der Eiweisskörper durch das Licht. Wie im Reagenzglas auf die Linseneiweisslösungen, so wirkt das Licht auch auf die Eiweisskörper in der Linse selbst.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 18. 1894.
2) Zeitschr. f. Biol. Nr. 61.

Auch auf anderem Wege hat Chalupecky die Identität dieses Prozesses gezeigt. Die leicht löslichen Eiweisse in der Linse werden unter der Einwirkung einer Nitroprussidnatriumlösung bei Zusatz von ein wenig Ammoniak rot gefärbt. Wenn man die jugendliche Linse mit diesem Reagens behandelt, so färbt sie sich gleichmässig rot, während sie sich bei der senil getrübten überhaupt keine Rotfärbung einstellt oder sich nur ein Rand färbt, während das Zentrum ungefärbt bleibt. Dieses Fehlen der sogenannten Zysteinreaktion ist dadurch bedingt, dass die Rotfärbung an die Kristalline (leicht lösliche Eiweisse) gebunden ist. Da diese im Zentrum der Linse fehlen, stellt sich dort die Reaktion nicht ein. Chalupecky hat zuerst festgestellt, dass Schweinslinsen, die sich bei dieser Reaktion gut färbten, nach dreistündiger Belichtung mit Quarzlampe Veränderungen zeigten, die mit jenen der senil getrübten Linse analog waren. Diese Versuche hat er in einer späteren Arbeit [1]) auch mit demselben Ergebnis an den Linsen lebender Tiere vorgenommen.

Dass der Altersstar der Ausgang dieses Prozesses ist, lässt sich am klinischen Verlauf desselben zeigen. Der Altersstar beginnt am häufigsten in der unteren Linsenhälfte. Es ist dies eine Eigentümlichkeit der Lichtwirkung. Auf die untere Linsenhälfte wirkt ein ganz anders zusammengesetztes Licht als auf die obere. Wenn wir im Freien stehen, wirkt auf die untere Linsenhälfte das direkte Sonnenlicht und das Himmelslicht, auf die obere aber das vom Erdboden reflektierte Licht. Das letztere hat nicht nur im Verhältnis zu seiner Helligkeit an kurzwelligen Strahlen verloren, sondern mit jeder Reflektion verkürzt sich das Spektrum an seinem kurzwelligen Ende. Das vom Erdboden zu unserem Auge gelangende Licht ist vielfach reflektiert. Es kann kein Zweifel sein, dass das Licht, welches während unseres Lebens auf die untere Linsenhälfte wirkt, viel reicher an kurzwelligen Strahlen ist als das Licht, welches auf die obere Linsenhälfte trifft. Mit der veränderten Zusammensetzung des Lichtes hängt es zusammen, wenn in den schattenlosen Gegenden der Tropen und Subtropen der Star sich häufiger findet und 10—20 Jahre eher reift als bei uns. Dort ist das Licht reicher an Strahlen, die auf die Linse wirken, als bei uns, während die Strahlen, die auf das äussere Auge wirken, infolge der Luftabsorption dort nicht in gleichem Maasse zunehmen.

1) Wiener med. Wochenschr. 1914 Nr. 27.

Man hat dagegen eingewendet, dass, wenn das Licht die Ursache des Stares sein soll, die Höhenbewohner am häufigsten daran erkranken müssten. Das ist aber nicht der Fall, und auch hierfür findet sich die Erklärung in der Lichtzusammensetzung. In der Höhe ist das Spektrum des Tageslichtes am kurzwelligen Ende weiter ausgedehnt als bei uns in der Tiefebene. Die Strahlen, die diese Verlängerung des Spektrums bedingen, wirken nicht auf die Linse, sie werden von der Hornhaut absorbiert und erzeugen dort die Erscheinungen, die wir als Schneeblindheit und elektrische Ophthalmie bezeichnen. Der Gehalt des Lichtes an solchen Strahlen zwingt die Bewohner des Hochgebirges, ihre Augen mehr vor Licht zu schützen, als wir und die Tropenbewohner dies zu tun gewohnt sind. Aber dabei muss noch ein anderer Gesichtspunkt beachtet werden. Das diffuse Himmelslicht im Hochgebirge ist nicht so reich an Strahlen, die auf die Linse wirken, wie das diffuse Himmelslicht in der Tiefebene. Die blaue Farbe des diffusen Himmelslichtes wird bedingt durch die Diffusion des Lichtes in der Atmosphäre. Feinste, in der Luft suspendierte Teilchen zersplittern das Licht. Die Absplitterung steigert sich nach dem kurzwelligen Ende des Spektrums und wächst umgekehrt proportional zur vierten Potenz der Wellenlänge. Aus der stärkeren Absplitterung des kurzwelligen Lichtes erklärt sich die blaue Farbe des Himmels. Je mehr das direkte Sonnenlicht zur Tiefebene gelangt, desto mehr werden kurzwellige Strahlen abgesplittert. Der Verlust des direkten Sonnenlichtes kommt im diffusen Himmelslicht wieder zum Vorschein. Der Unterschied zwischen Licht und Schatten ist im Hochgebirge viel grösser als in der Tiefebene. Der Gehalt des Himmelslichtes an Strahlen, die auf die Linse einwirken, ist bei uns erheblich grösser als im Hochgebirge, auch wenn die äusseren ultravioletten Strahlen, die nur auf das äussere Auge wirken, bei uns von der Luft absorbiert sind.

Auch aus der Form der Linsentrübungen lässt sich die Lichtwirkung erkennen. Die eigentümlichste Lichtschädigung der Linse haben wir beim Glasmacherstar. Die Glasbläser erkranken im frühen Alter am Star. Das Licht, das der Glasofen aussendet, ist sehr reich an Strahlen, die auf die Linse wirken, während die Strahlen, die auf das äussere Auge wirken, nur schwach darin enthalten sind. Dieser Umstand ermöglicht es, dass der Glasbläser so anhaltend sein Auge diesem Lichte aussetzen kann. Er erkrankt deshalb an einer eigentümlichen Starform, die sich anfangs auf das Pupillar-

gebiet der Linse beschränkt. In diesem Fall erstreckt sich die leuchtende Fläche, die die Schädigung erzeugt, nicht auf das ganze Gesichtsfeld, sondern nur ein zentraler Teil desselben wird sehr intensiv belichtet, während die Peripherie sehr dunkel ist. Diese eigentümliche Anordnung der Lichtquelle ist sicher auf die eigentümliche Gestaltung dieser Starform von Einfluss. Beim Altersstar handelt es sich um eine Lichtquelle, die auf das ganze Gesichtsfeld einwirkt, und, wie ich schon oben ausgeführt, wirkt auf die untere Gesichtsfeldhälfte ein Licht, das wesentlich reicher an kurzwelligen Strahlen ist, als auf die obere Hälfte. Dieser Umstand erklärt, dass der Altersstar am häufigsten unten anfängt.

Beim Altersstar sehen wir sehr oft, dass die Trübungen auf den sklerolisierten Kern und in der Linsenperipherie, die durch die Iris von der Lichtwirkung geschützt scheint, beginnen. Dies wird mit der Verteilung der kurzwelligen Lichtstrahlen in der Linse zusammenhängen. Um sich über die Wirkungen solcher Strahlen eine rechte Vorstellung zu machen, ist es notwendig, diese innerhalb der Linse zu verfolgen. Schon ein Teil der sichtbaren Strahlen wird an der Hinterfläche der Linse reflektiert, das unsichtbare Licht wird dort in erhöhtem Maasse reflektiert, bei jeder Reflektion verliert das Licht vor allem an kurzwelligen Strahlen. Das Licht wird von der hinteren Linsenfläche gleichsam wie von einem Hohlspiegel reflektiert in das Zentrum der Linse und gegen die vordere Linsenkapsel, die es wieder zurückwirft in die Linsenmassen, die mit Vorliebe kurzwellige Strahlen absorbieren. Es gibt dies eine Erklärung, wie kurzwelliges Licht, das achsial in das Auge fällt, auch in Linsenbezirken zur Wirkung gelangt, die durch die Iris vor Licht geschützt zu sein scheinen.

Licht wird aber in der Linse nicht nur reflektiert, sondern auch diffundiert. An dieser Diffusion des Lichtes sind die kurzwelligen Strahlen ganz besonders beteiligt. Die Diffusion wächst nämlich umgekehrt proportional zur vierten Potenz der Wellenlänge. Wenn die Diffusion des Lichtes λ 800 $\mu\mu$ = 1 gesetzt wird, so wird das äusserste sichtbare Licht (λ 400 $\mu\mu$) 16 mal stärker, das Ultraviolett von λ 320 $\mu\mu$, das vom Tageslicht noch in erheblicher Menge zur Linse gelangt, etwa 40 mal stärker diffundieren. Wir erhalten dadurch Lichteinwirkungen auf Linsenteile, die durch die Iris vor dem direkt einfallenden Licht gedeckt sind, und zwar muss dieses Licht besonders reich an kurzwelligen Strahlen sein.

Wir wissen ferner von den kurzwelligen Strahlen, dass sie je nach dem Wellenlängenbereich, dem sie angehören, verschieden tief in die Gewebe eindringen. Es werden also je nach dem Wellenlängenbereich der Strahlen die Bezirke verschieden liegen, in denen ihre Wirkung sich geltend macht. Es ist also wahrscheinlich, dass die verschiedene Lokalisation der Trübungen beim Altersstar zusammenhängt mit den verschiedenen Tiefenwirkungen dieser Strahlen.

Unter dem Titel: „Die Wirkung des Lichtes auf die lebende Substanz" sind hier die Wirkungen des Lichtes auf die Linse ziemlich ausführlich besprochen worden. Und dies mit Absicht! Wie das Licht auf die Linse wirkt, so wirkt es auch auf die Zelle. Die Vorgänge, die sich in der Linse abspielen, müssen sich auch in den Zellen finden. Die Linse ist gleichsam eine riesenhafte Zelle von regelmässiger Form, in der sich diese Vorgänge leichter verfolgen lassen als in den Zellen. Und es scheint, dass das Studium der Lichtwirkung auf die Augenlinse Licht bringt in elementare Vorgänge innerhalb der lebenden Substanz.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Turin.)

Einige Bemerkungen zur Abwehr gegen Bernstein's Kritik über meine Wärmebildungsversuche am isolierten Säugetierherz.

Von

A. Herlitzka.

Prof. Bernstein wirft in seiner Abhandlung „Über den zeitlichen Verlauf der Wärmebildung bei der Kontraktion usw.“ [1]) den Verdacht auf, dass die Ströme, die ich bei dem isolierten Kaninchenherzen mittels Thermosäule und Saitengalvanometer beobachtet habe [2]), keine Thermoströme, sondern Zweigströme eines Elektrokardiogrammes sind, oder dass dieselben Temperaturschwankungen, hervorgerufen durch wechselnden Zustrom der wärmeren Ringer-Lösung in die Blutgefässe des pulsierenden Herzens, zuzuschreiben sind.

Prof. Bernstein gelangt zu diesem Verdacht durch den Umstand, dass er in meinen Kurven eine Verzögerung der Wärmeleitung vermisst, und dass in einigen Fällen negative Schwankungen vorliegen.

Was letztere betrifft, so habe ich schon in meiner Arbeit hervorgehoben, dass es sich wahrscheinlich um Versuchsfehler handelt (S. 531); schon seinerseit hat Heidenhain bemerkt, dass die negative Schwankung einer Verschiebung der Thermosäule zuzuschreiben ist; das habe ich ebenfalls a. a. O. angegeben.

Dass die negative Schwankung gar nichts mit Zweigströmen eines Elektrokardiogrammes zu tun hat, und dass es sich um Verschiebungen der Thermosäule handelt, geht mit grosser Wahrscheinlichkeit daraus hervor, dass dieselbe bei ein und demselben Herze nicht immer vorhanden ist, sondern in einzelnen Pulsationen vorkommt, bei anderen dagegen ausbleibt, während die positive Schwankung stets zu sehen war. Dass die aufgezeichneten Kurven in keinem Falle Elektrokardiogramm-Zweigströme darstellen, geht ferner aus

1) Bernstein, Pflüger's Arch. Bd. 159 S. 521. 1914.

2) A. Herlitzka, Archivio di Fisiologia vol. 10 p. 501. 1912.

den zeitlichen Verhältnissen der Kurven hervor. Wenn wirklich ein Zweigstrom eines Elektrokardiogrammes vorkommt, was mitunter passiert, wenn eine Thermosäule an einer dem Herzen anliegenden Stelle durchreisst, so bekommt man eine gänzlich verschiedene Kurve, die nicht im geringsten mit den mitgeteilten Kurven eine Ähnlichkeit aufweist.

Was den Einfluss der Temperaturschwankungen, die durch die Spülflüssigkeit hervorgerufen werden können, betrifft, so können diese die Kurven nicht verursachen, denn die positive Schwankung bleibt nicht aus, wenn der Versuch bei Zimmertemperatur gemacht wird, und selbst nicht wenn die Durchspülung des Herzens sistiert wird; ich habe sogar noch 6 Minnten nach Aufhören des Durchfliessens bei noch guter Zusammenziehung des Herzens die Kurven aufzeichnen können.

Ich muss noch hervorheben, dass ich in meiner Arbeit das alles besprochen habe (S. 532), wie das die einfachste Selbstkritik forderte, und zum Schlusse gekommen bin, dass es sich um wirkliche Thermoströme handelt.

Die Kritik Prof. Bernstein's kann mich nicht eines Besseren überzeugen, um so mehr, als mir dieselbe keinen neuen Gesichtspunkt eröffnet, der mir vorher entgangen wäre.

Was zuletzt die vermisste Verzögerung der Wärmeleitung betrifft, so möchte ich darauf hinweisen, dass ich schon in meiner Arbeit hervorgehoben habe, dass die mechanische Aufzeichnung der Kurve, die durch eine ziemlich lange Übertragung bewerkstelligt werden musste, um auf den Registrierapparat die Ringer-Lösung nicht auftropfen zu lassen — mit einer bedeutenden Trägheit verbunden war, wodurch das scheinbare Fehlen der Verzögerung bedingt ist. Das hat aber keine Bedeutung für die Beurteilung der Zeitverhältnisse zwischen der Wärmebildung und der Phase der wachsenden Energie der Kontraktion.

Aus all dem geht hervor: 1. dass meine Untersuchungen mit dem groben Fehler, der im Verdacht Prof. Bernstein's liegt, nicht behaftet sind; 2. dass alle von Prof. Bernstein erhobenen Bedenken von mir schon diskutiert wurden und nicht stichhaltig sind; 3. dass meine Ergebnisse im vollsten Einklang mit Prof. Bernstein's eigenen Ergebnissen stehen, was mir bei der grossen Autorität des berühmten Mannes grosse Genugtuung bereitet.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Über die Ursache der gesteigerten Eiweisszersetzung und Wärmebildung im infektiösen Fieber.

Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.

V. Mitteilung.

Von

G. Mansfeld und **Z. Ernst.**

(Mit 15 Textfiguren.)

Über die Ursachen und über die Bedeutung der gesteigerten Eiweisszersetzung im Fieber, dieser charakteristischen Begleiterscheinung der Infektionskrankheiten, herrscht unter den Forschern keine Einigkeit. Obwohl einige mit Recht die toxogene Eiweisszersetzung im Fieber als nicht erwiesen ablehnen, unterliegt es keinem Zweifel, dass eine Mehrzersetzung von Eiweiss in allen bisher beobachteten Fällen das Fieber begleitete.

Dass die Steigerung des Eiweissstoffwechsels weder als Teilerscheinung noch als natürliche Folge gesteigerter Wärmebildung angesehen werden kann, wie dies neuerdings E. Grafe[1]) tat, geht aus zwei Tatsachen hervor: Erstens kennen wir eine Reihe von Versuchen, in welchen eine gesteigerte Wärmebildung gänzlich fehlte und der Eiweissstoffwechsel dennoch erhöht war, in anderen wieder war die Steigerung des Kraftwechsels einzig und allein durch Eiweiss bestritten worden (R. May)[2]). Zweitens wenn wir, wie in den Versuchen Grafe's, nur eine dem Gesamtstoffwechsel proportionale Steigerung des Eiweissstoffwechsels sehen[3]), so müssen wir auch darin

1) Münchener med. Wochenschr. Nr. 11 S. 569. 1913.

2) Zeitschr. f. Biol. Bd. 30.

3) Vgl. hierzu Senator: Nochmals über Grafe's Untersuchungen zur Frage des Stoff- und Kraftwechsels im Fieber. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103 S. 195.

etwas für das infektiöse Fieber Charakteristisches erblicken, da wir keineswegs gewohnt sind, bei erhöhter Wärmebildung auch eine vermehrte Eiweisszersetzung zu beobachten. Wir wissen im Gegenteil, dass bei enormen Steigerungen der Wärmebildung, z. B. bei der Muskelarbeit, nicht nur kein Mehrzerfall von Eiweiss, sondern sogar Eiweissansatz erfolgt (Caspari) und während des gesteigerten Stoffwechsels im Höhenklima ebenfalls Eiweiss erspart wird (Zuntz'sche Expedition). Aber auch bei der Wärmestichhyperthemie findet, trotz erhöhter Wärmebildung, kein Eiweisszerfall statt.

Anfangs wurde für diese fieberhafte Eiweisszersetzung teils die erhöhte Temperatur, teils die Inanition verantwortlich gemacht; nachdem aber bald erwiesen wurde, dass diese gar nicht oder nur zum kleinen Teil die Schuld daran trägt, wurde, anstatt nach der wahren Ursache weiter zu fahnden, einfach angenommen, dass wir es im Fieber mit einer durch Toxine bewirkten Schädigung des Protoplasmas — also mit einem toxogenen Einweisszerfall — zu tun haben. Gegen diese Annahme wandten sich Hirschfeld[1]) und May[2]), neuerdings Krehl[3]) und Grafe[4]). Sie meinen, es sei mit dem Begriff der toxogenen Eiweisszersetzung unvereinbar, dass reichliche Zufuhr von Kohlehydraten den Eiweisszerfall im Fieber hindere (R. May, E. Grafe). Nachdem aber die Bedingungen der toxogenen Eiweisszersetzung bis heute viel zu wenig erforscht sind, um eine Analogie mit der fieberhaften Eiweisszersetzung zu behaupten oder zu leugnen, so lässt sich auch schwer beurteilen, ob die Hemmung der Eiweisszersetzung im Fieber durch Kohlehydrate als Argument gegen eine toxogene Eiweisszersetzung ins Feld zu führen ist. Es sei nur hervorgehoben, dass es einerseits C. v. Noorden[5]) gelungen ist, auch bei Carninomkranken (wo doch ein toxogener Eiweisszerfall nicht geleugnet wird) durch Kohlehydrate den Eiweissstoffwechsel einzuschränken, anderseits, dass unter der Leitung Fr. v. Müller's Krasnogorsky[6]) beim infektiösen Fieber nicht

1) Berliner klin. Wochenschr. 1891 Nr. 2 und 8. Zitiert nach Krehl, Path. Physiologie.

2) l. c.

3) Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1913 S. 30.

4) l. c. und Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 101.

5) Pathologie des Stoffwechsels S. 485.

6) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 69 S. 239.

imstande war, durch Zuführung grosser Mengen Kohlehydrate den Eiweisszerfall einzuschränken [1]).

Wollen wir auf Tatsachen unsere Anschauungen stützen, so müssen wir sagen, dass es in der Tat nicht erwiesen ist, dass im Fieber ein toxogener Eiweisszerfall stattfindet, anderseits lässt sich aber auch nicht leugnen, dass im infektiösen Fieber bei weitem mehr Eiweiss verbraucht wird als unter gleichen Bedingungen im afebrilen Zustand. Dem wäre noch hinzuzufügen, dass nach zwei Versuchen von R. May [2]) und nach, in Extenso noch nicht publizierten, Versuchen Grafe's [3]) diese Mehrzersetzung von Eiweiss durch reichliche Zufuhr von Kohlehydraten zu hemmen sei. Über das Wesen dieser hemmenden Wirkung der Kohlehydrate können wir aber so lange nichts erfahren, bis wir nicht nähere Kenntnisse über die Ursache der gesteigerten Eiweisszersetzung erlangen.

Dass wir uns an die schwierigere Frage nach der Ursache der gesteigerten Eiweisszersetzung im Fieber heranwagten, findet ihre Berechtigung in einer Reihe von Versuchsergebnissen, welche die Arbeit der letzten Jahre zeitigten.

Das wesentliche Ergebnis dieser Untersuchungen, welche einer von uns (Mansfeld) [3]) mit seinen Mitarbeitern ausgeführt hatte, war, dass alle bisher untersuchten Eingriffe, welche in der Norm zu einer gesteigerten Eiweisszersetzung führen, völlig erfolglos blieben an Tieren, welche ihrer Schilddrüse beraubt wurden. Von allen bisher untersuchten Fällen gesteigerter Eiweisszersetzung — Sauerstoffmangel, prämortaler Hungerzustand und Wirkung chlorierter Narkotika — wurde dem Sauerstoffmangel das grösste Interesse gewidmet. Es stellte sich heraus, dass sowohl durch die Wirkung kleinster Blausäuremengen, als durch Einatmung O_2-armer Luft hervorgerufener O_2-Mangel an schilddrüsenlosen Tieren nicht nur keine Steigerung, sondern meist eine wesentliche Einschränkung des Eiweissstoffwechsels hervorruft. Diese an Kaninchen ausgeführten Versuche erfuhren seitdem auch an Hunden ihre Bestätigung, wie aus einer

---

1) Sehr bemerkenswert ist eine jüngst erschienene Arbeit von Rettig (bei Krehl, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 76 S. 345), nach welcher selbst die durch Phosphor bewirkte Eiweissspaltung, welche bisher als Typus des toxogenen Eiweisszerfalles galt, durch Kohlehydratzufuhr verhindert werden kann.

2) l. c.

3) Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1913.

4) Vgl. Pflüger's Arch. Bd. 143 S. 157, Bd. 152 S. 50 u. 56.

der nachfolgenden Mitteilungen ersichtlich. Es konnte ferner mit Wahrscheinlichkeit gezeigt werden, dass die Eiweisszersetzung in einer direkten Reizung der Schilddrüse durch Sauerstoffmangel ihre Ursache findet, denn auch wenn die operierten Tiere dauernd Schilddrüsensubstanz zugeführt bekamen, verlief die Wirkung des O_2-Mangels für den Eiweissstoffwechsel völlig erfolglos. In einer weiteren Reihe von Versuchen konnte sogar gezeigt werden, dass der lokale Sauerstoffmangel der Schilddrüse mit einer erhöhten N-Ausscheidung beantwortet wird. Es wurde auf Grund dieser Versuche angenommen, dass O_2-Mangel mässigen Grades der adäquate Reiz für die innere Sekretion der Schilddrüse sei.

Dass jedoch der O_2-Mangel nicht der einzige Eingriff ist, welcher über die Schilddrüse ihre steigernde Wirkung auf den Eiweissstoffwechsel ausübt, zeigte sich bald, als die Wirkung chlorierter Narkotika und das Verhalten der prämortalen Eiweisszersetzung an schilddrüsenlosen Tieren untersucht wurde. Das Chloroform hatte an solchen Tieren nicht den mindesten Einfluss auf den Eiweissstoffwechsel, und die schilddrüsenlosen Tiere starben den Hungertod, ohne vorher jenen mächtigen Zerfall ihres Eiweissbestandes zu erleiden, der am normalen Tier dem Tode stets vorangeht.

Nach diesen Ergebnissen wandte sich unser Interesse dem erhöhten Eiweissstoffwechsel im Fieber zu, und über unsere Versuche, die wir von September 1912 bis Juli 1914 ausgeführt haben, sei im folgenden berichtet.

II. Anordnung der Versuche.

Die Versuche hatten die Frage zu beantworten, ob die gesteigerte Eiweisszersetzung im infektiösen Fieber auch an solchen Tieren eintritt, die vorher ihrer Schilddrüse beraubt worden sind. Um eine exakte Antwort zu erhalten, wurden Stoffwechselversuche an normalen und schilddrüsenlosen Tieren unter völlig gleichen äusseren Bedingungen in grosser Zahl angestellt. Die Versuche zerfallen von selbst in drei Gruppen, denn sie wurden a) an gefütterten Kaninchen, b) an hungernden Kaninchen, c) an hungernden Hunden angestellt. Im ganzen hatten wir 28 Stoffwechselversuche angestellt, und von diesen mussten 11 Versuche vor Einverleibung der fiebererzeugen-

den Substanz wegen störenden Zufälligkeiten frühzeitig abgebrochen werden[1]).

Es sei betont, dass sämtliche Versuche, in welchen Fieber erzeugt wurde, ohne Ausnahme im folgenden mitgeteilt wurden. Wir sind also in der Lage, über 17 Stoffwechselversuche zu berichten. In der Mehrzahl der Fälle wurde an normalen und schildrüsenlosen Tieren vergleichsweise nur der Eiweissstoffwechsel untersucht, in zwei Fällen auch der respiratorische Gaswechsel während der ganzen Versuchszeit täglich zweimal mit der Zuntz-Geppert'schen Methode.

Zur Erzeugung des Fiebers wurden stets Bakterientoxine verwendet, welche die Herren Prof. v. Fenyvessy (Hygien. Institut), Dozent Dr. Fejes (Labor. der II. mediz. Klinik) und Dr. Gozony (Bakt. Institut) in liebenswürdiger Weise uns zur Verfügung stellten, wofür ihnen auch an dieser Stelle herzlichst gedankt sei. Die Injektion erfolgte entweder subkutan oder intravenös zu einem Zeitpunkt, als die Tiere sich entweder im Stickstoffgleichgewicht befanden oder bereits eine gleichmässige Stickstoffausscheidung zeigten. In einigen Versuchen an Hunden wurden, um ein Fieber von längerer Dauer zu erzielen, die Injektionen mehrmals wiederholt.

Die Kaninchen bekamen ohne Ausnahme täglich 100 ccm Wasser mit der Schlundsonde, ein Verfahren, welches eine sehr gleichmässige N-Ausscheidung sichert, und welches sich in allen unseren früheren Stoffwechselversuchen gut bewährte. Der Harn wurde täglich zur gleichen Stunde mittels Katheter gewonnen, die Blase mit warmer 2 %iger Borsäurelösung nachgespült. Um dies durchführen zu können, wurden nur männliche Kaninchen und weibliche Hunde verwendet. Der Stickstoff wurde nach Kjehldal bestimmt[2]).

Um den respiratorischen Gaswechsel an Hunden zu bestimmen, wurden die Tiere dauernd mit einer silbernen Trachealkanüle ver-

---

1) Abgebrochene Versuche: a) Kaninchen. Nr. II: das Tier starb am sechsten Tage, bevor eine gleichmässige N-Ausscheidung eintrat. Nr. III: das Tier starb am dritten Versuchstag. Nr. IV: am fünften Hungertag Exitus. Nr. XI und XII: am zweiten Versuchstag Exitus. Nr. XIII, XV, XVII: die Tiere starben am bzw. sechsten, fünften, vierten Hungertag. Nr. XX: der Versuch musste am siebenten Tag abgebrochen werden, da das Tier aus unbekannten Gründen fieberte. b) Hunde. Versuch XIX: Erstickung durch Verstopfung der Trachealkanüle. Versuch XVI: das Tier bekam aus Versehen 0,5 g Chinin.

2) Als Katalysator benutzten wir $KMnO_4$, Vorlage $\frac{n}{4}$ H_2SO_4 titriert mit $\frac{n}{10}$ KOH. Jede Bestimmung doppelt ausgeführt.

sehen, welche vor dem Versuch mit einer durch Gummiballon versehenen, dichtschliessenden bekannten respiratorischen Kanüle vertauscht wurde. Vor Beginn des Versuches wurden die Tiere einige Tage hindurch für 2—3 Stunden an den Apparat angeschlossen, wodurch sie sich sehr bald ohne jede Dressur an den Versuch gewöhnen und stundenlang in absoluter Ruhe verharren. Die Versuche wurden so angestellt, dass vor jedem Respirationsversuch der Harn durch Katheter genommen wurde, um Harnverluste zu vermeiden. Temperatur vor und nach dem Versuch wurde gemessen. Es wurde fast immer (an den eigentlichen Versuchstagen stets) zweimal täglich der respiratorische Stoffwechsel bestimmt, und jedesmal dauerte der Versuch $1^1/_2$ Stunden, in welcher Zeit zwei bis drei Luftportionen für die Analyse gesammelt wurden. Die Bedenken vieler gegen Respirationsversuche von kurzer Dauer teilen wir auch und betrachten unsere diesbezüglichen Untersuchungen nur als Vorversuche für künftige Untersuchungen und vermeiden, aus ihnen definitive Schlüsse zu ziehen. Nach dieser allgemeinen Skizzierung unserer Versuchsanordnung wollen wir unsere Versuche in ihren Einzelheiten beschreiben.

III. Versuche.

A. Versuche an gefütterten Kaninchen.

Die Kaninchen wurden mit Hafer gefüttert, indem ihnen eine bestimmte abgewogene Menge vorgelegt wurde und durch Zurückwiegen des nicht verzehrten Restes die Nahrungsaufnahme bekannt wurde. Nach einigen Tagen, schon vor Beginn des Stoffwechselversuches, konnte auf diese Art der normale Nahrungsbedarf der Tiere ermittelt werden, und von Beginn des Versuches wurde dann eine etwas kleinere Portion, meist drei Viertel dieser bestimmten Nahrungsmenge, verabreicht. So erzielten wir, dass die Tiere fast ausnahmslos die ihnen bestimmte Ration völlig vertilgten. Allerdings stellte sich am Tage des Fiebers meist Appetitlosigkeit ein, so dass ein Teil der Nahrung durch Zurückwiegen bestimmt und von den Einnahmen in Abzug gebracht werden musste. Sehr störend kann dieser Umstand nicht angesehen werden, denn auch die schilddrüsenlosen Tiere verhielten sich, wie ersichtlich, ganz ähnlich, so dass ein Vergleich der Stoffwechselvorgänge der beiden Gruppen, auf was es uns doch ankam, ermöglicht ist, und wir wollten keinesfalls darauf verzichten, diese Vorgänge im Fieber auch an gut ernährten Tieren

zu beobachten. Noch ein anderer Mangel haftet diesen Versuchen an, und das ist, dass wir die anfangs mühselig durchgeführten Kotbestimmungen bald aufgegeben haben. Dass diese Ersparnisse an Arbeit mit einigem Recht geschah, ergibt sich daraus, dass nach Versuchen von Krasnogorsky[1]) im Fieber stets mehr N. im Kot vorhanden war als im afebrilen Zustand, so dass die mächtige Mehrausscheidung von Stickstoff durch den Harn normaler Tiere den erhöhten Eiweissstoffwechsel im Fieber a fortiori beweist. Zu der Annahme aber, dass bezüglich der Resorption der Nahrung zwischen normalen und schilddrüsenlosen Tieren ein Unterschied bestehen sollte, fehlt uns jeder Stützpunkt. Im übrigen sind unsere Ergebnisse, welche wir an gefütterten Tieren einerseits, an hungernden andererseits gewonnen haben, in so vollem Einklang, dass wir es für berechtigt erachten, trotz fehlender Kotanalysen, die ja beim Pflanzenfresser niemals ganz exakt sein können, die Versuche mit Nahrungszufuhr zur Beantwortung unserer Frage heranzuziehen.

a) Normale Tiere.

Versuch V (normal). Siehe Fig. 1.

Kaninchen 2500 g. Beginn des Stoffwechselversuches am 16. Januar 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Diurese	Menge des verzehrten Hafers N = 2,0% g	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
24. Jan.	2400	60	46	38,7	1,093	
25. „	—	65	45	38,5	1,086	
26. „	—	64	47	—	1,169	
27. „	—	50	50	—	0,934	
28 „	—	66	43	—	0,915	
29. „	—	46	56	38,7	1,108	
30. „	—	32	51	39,9	0,899	Vorm. 10^h: 2,5ccm Colifiltrat
31. „	—	54	27	39,5	1,110	
1. Febr.	—	44	44	39,2	1,184	

	Versuchsdauer Tage	N-Einfuhr während des ganzen Versuches g	N-Einfuhr pro Tag g	N-Ausfuhr während des ganzen Versuches g	N-Ausfuhr pro Tag g	N-Bilanz während des ganzen Versuches g	N-Bilanz pro Tag g	Differenz pro Tag g
Im Vorversuch	7	6,84	0,97	7,16	1,02	— 0,32	— 0,04	} — 0,39
Im Fieber . .	2	1,42	0,71	2,29	1,14	— 0,87	— 0,43	

1) l. c.

Versuch VII (normal.) Siehe Fig. 2.

Kaninchen, 1820 g. Beginn des Stoffwechselversuches am 12. Februar 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Diurese	Menge des verzehrten Hafers N = 2,0% g	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
18. Febr.	1715	35	50	—	0,800	
19. „	—	47	46	—	0,718	
20. „	—	32	49	—	0,769	
21. „	—	35	51	—	0,823	
22. „	1700	47	50	—	0,721	
23. „	1720	31	51	—	0,694	
24. „	1700	36	51	39,2	0,694	
25. „	1710	34	51	39,3	0,708	
26. „	1700	30	52	40,9	0,640	Mittags 1 h: 4 ccm Colifiltrat
27. „	1640	53	15	40,6	0,791	
28. „	1610	54	18	39,5	0,510	Etwas Harn verloren gegangen
1. März	—	31	29	39,0	0,681	

	Versuchsdauer Tage	N-Einfuhr während des ganzen Versuches g	N-Einfuhr pro Tag g	N-Ausfuhr während des ganzen Versuches g	N-Ausfuhr pro Tag g	N-Bilanz während des ganzen Versuches g	N-Bilanz pro Tag g	N-Bilanz Differenz pro Tag g
Im Vorversuch	9	9,03	1,00	6,79	0,75	+ 2,24	+ 0,25	} — 0,49
Im Fieber . .	3	1,26	0,42	1,98	0,66	— 0,72	— 0,24	

Versuch IX (normal.) Siehe Fig. 3.

Kaninchen 1600 g. Beginn des Stoffwechsels am 30. März 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Diurese	Menge des verzehrten Hafers N = 1,88% g	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
4. April	1485	45	49	—	0,656	
5. „	1520	30	45	—	0,630	
6. „	1530	54	47	—	0,709	
7. „	1500	43	47	—	0,443	
8. „	1485	49	47	—	0,613	
9. „	1470	38	48	39,1	0,590	
10. „	1480	32	48	39,2	0,611	
11. „	1475	39	47	41,7	0,614	Nachm. 1 h 30′: 3 ccm Colifiltrat
12. „	1400	69	1,5	40,3	0,706	
13. „	1370	61	28	40,1	0,716	
14. „	1370	46	36	39,7	0,516	
15. „	1370	79	29	39,1	0,619	
16. „	1350	52	20	—	0,660	

	Versuchsdauer Tage	N-Einfuhr		N-Ausfuhr		N-Bilanz		
		während des ganzen Versuches g	pro Tag g	während des ganzen Versuches g	pro Tag g	während des ganzen Versuches g	pro Tag g	Differenz pro Tag g
Im Vorversuch	8	7,14	0,89	4,84	0,60	+ 2,30	+ 0,28	} — 0,47
Im Fieber . .	5	2,21	0,44	3,19	0,63	— 0,98	— 0,19	

b) Schilddrüsenlose Tiere.

Versuch VI (schilddrüsenlos). Siehe Fig. 4.

Kaninchen, 3100 g. Operiert am 16. Januar 1913. Beginn des Stoffwechselversuches am 22. Januar 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Diurese	Menge des verzehrten Hafers (N = 2,0%) g	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
25. Jan.	—	66	40	39,0	1,162	
26. „	—	70	37	—	1,158	
27. „	—	58	32	—	1,087	
28. „	2950	71	30	—	1,075	
29. „	2950	71	32	38,9	1,096	
30. „	2930	85	30	40,1	1,069	Mitt. 1^h: 2,5 ccm Colifiltrat
31. „	—	131	26	39,6	1,115	
1. Febr.	2780	97	37	39,5	1,116	
2. „	—	59	51	39,3	1,117	

	Versuchsdauer Tage	N-Einfuhr		N-Ausfuhr		N-Bilanz		
		während des ganzen Versuches g	pro Tag g	während des ganzen Versuches g	pro Tag g	während des ganzen Versuches g	pro Tag g	Differenz pro Tag g
Im Vorversuch	6	4,02	0,67	6,61	1,10	— 2,59	— 0,43	} + 0,08
Im Fieber . .	3	2,29	0,76	3,33	1,11	— 1,04	— 0,35	

Versuch VIII (schilddrüsenlos). Siehe Fig. 5.

Kaninchen, 2140 g. Operiert am 3. Februar 1913. Beginn des Stoffwechselversuches am 13. Februar 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Diurese	Menge des verzehrten Hafers (N = 2,0 %) g	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
19. Febr.	1850	61	7,0	—	0,876	
20. „	1810	49	15,5	—	0,830	
21. „	—	60	15,5	—	0,885	
22. „	1720	48	7,0	—	0,728	
23. „	1725	52	14,5	—	0,796	
24. „	1710	51	14,5	37,8	0,892	
25. „	—	48	15,5	37,6	0,810	
26. „	1660	50	14,5	39,6	0,892	Um 2h: 4 ccm Colifiltrat
27. „	1650	39	7,0	38,3	0,572	
28. „	1600	63	2,0	37,5	0,587	

	Versuchsdauer Tage	N-Einfuhr		N-Ausfuhr		N-Bilanz		
		während des ganzen Versuches g	pro Tag g	während des ganzen Versuches g	pro Tag g	während des ganzen Versuches g	pro Tag g	Differenz pro Tag g
Im Vorversuch	8	2,09	0,26	6,68	0,83	— 4,59	— 0,57	+ 0,09
Im Fieber . . .	2	0,18	0,09	1,15	0,57	— 0,97	— 0,48	

Versuch X (schilddrüsenlos). Siehe Fig. 6.

Kaninchen, Gewicht 1410 g. Operiert Mitte März. Beginn des Stoffwechselversuches am 1. April 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Diurese	Menge des verzehrten Hafers (N = 1,88 %) g	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
5. April	1430	62	48	39,1	0,624	
6. „	1390	49	46	—	0,447	
7. „	1360	35	43	—	0,580	
8. „	1390	38	48	—	0,549	
9. „	1385	45	47	—	0,657	
10. „	1390	76	48	39,2	0,622	
11. „	1365	76	48	39,2	0,650	
12. „	1355	90	48	40,4	0,668	Um 2h: 3 ccm Colifiltrat
13. „	1310	96	46	40,1	0,666	
14. „	1300	87	47	39,6	0,573	
15. „	1340	45	46	39,2	0,634	
16. „	1385	36	47	—	0,571	

	Versuchsdauer Tage	N-Einfuhr während des ganzen Versuches g	N-Einfuhr pro Tag g	N-Ausfuhr während des ganzen Versuches g	N-Ausfuhr pro Tag g	N-Bilanz während des ganzen Versuches g	N-Bilanz pro Tag g	Differenz pro Tag g
Im Vorversuch	8	7,20	0,90	4,76	0,59	+2,44	+0,30	} −0,02
Im Fieber. . .	4	3,56	0,89	2,43	0,60	+1,13	+0,28	

Um über das Endergebnis dieser sechs Stoffwechselversuche Überblick zu gewinnen, betrachten wir die nebenstehende Zusammenstellung.

Änderung der täglichen N-Bilanz im Fieber gegenüber der Norm	
Normales Tier	Schilddrüsenloses Tier
−0,39	+ 0,08
−0,49	+ 0,09
−0,47	− 0,02

Wir sehen, dass am schilddrüsenlosen Tiere durch das Fieber keine Spur einer gesteigerten Eiweisszersetzung eintrat, während die normalen Tiere einen beträchtlichen Verlust an Stickstoff erlitten haben. Um über den Verlauf der Versuche leicht Übersicht zu gewinnen, lassen wir die graphische Darstellung derselben folgen.

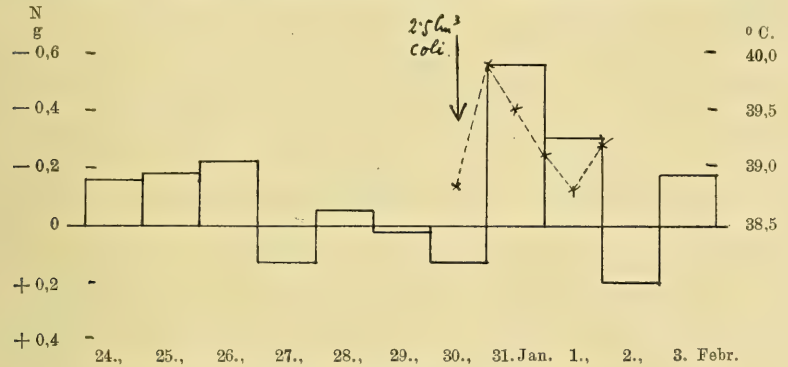


Fig. 1. Versuch V (normal).

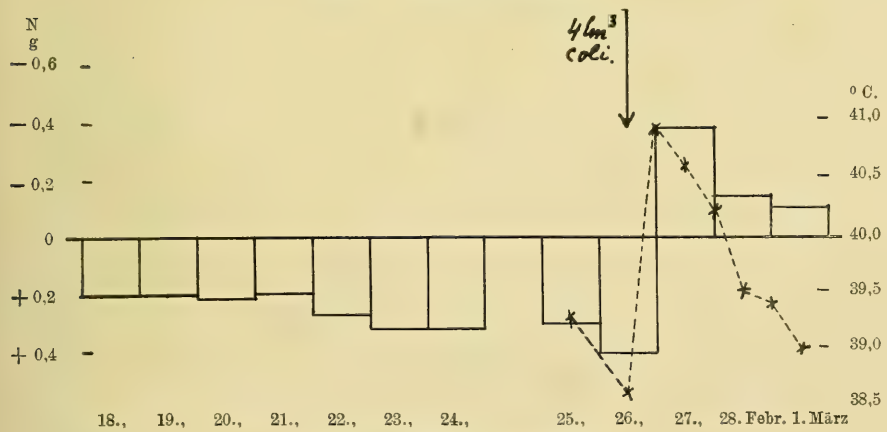


Fig. 2. Versuch VII (normal).

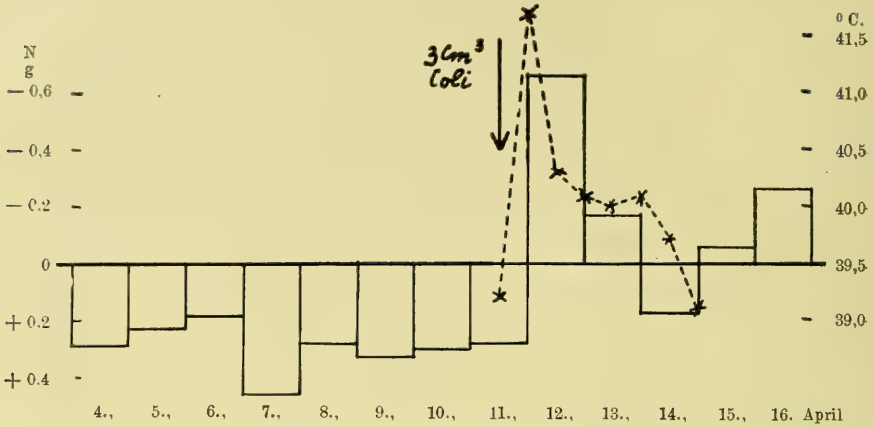


Fig. 3. Versuch IX (normal).

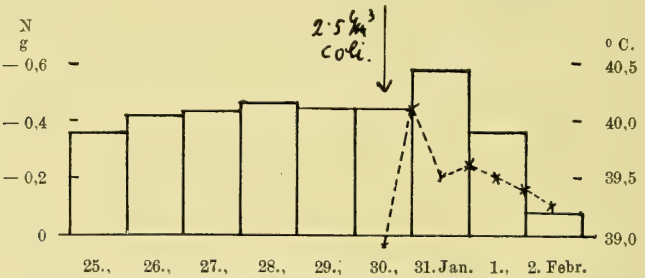


Fig. 4. Versuch 6 (schilddrüsenlos).

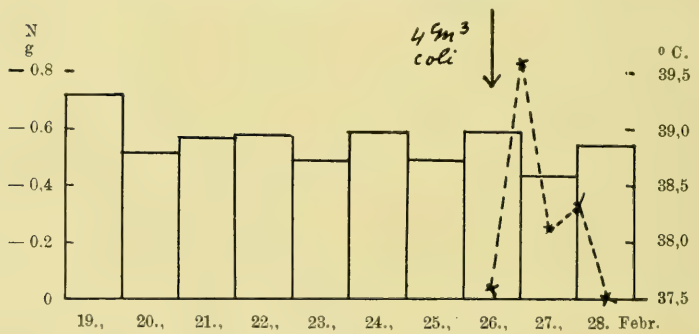


Fig. 5. Versuch VIII (schilddrüsenlos).

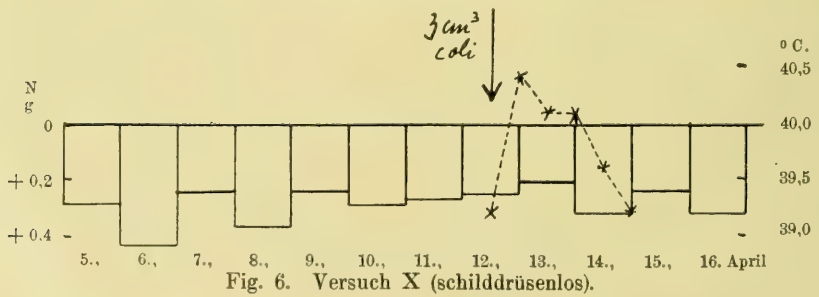


Fig. 6. Versuch X (schilddrüsenlos).

B. Versuche an hungernden Kaninchen.

a) Normale Tiere.

Versuch I (normal). Siehe Fig. 7.

Kaninchen, 2200 g. Beginnt zu hungern am 25. November 1912.

Datum 1912	Körpergewicht g	Diurese	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
27. Novbr. .	2200	156	—	1,438	
28 „ .	—	90	—	0,874	
29. „ .	—	82	—	0,859	
30. „ .	2100	96	—	0,915	
1. Dezbr. .	—	79	—	0,778	
2. „ .	1900	63	38,7	0,656	
3. „ .	—	76	38,8	0,823	
4. „ .	—	83	—	0,859	
5. „ .	1800	75	38,8	0,808	Mittags 12h: 4 ccm Colifiltrat
6. „ .	—	83	39,8	0,869	
7. „ .	—	146	38,5	**1,776**	**Anstieg: 105 %**
8. „ .	—	68	38,2	0,779	
9. „ .	—	66	—	0,986	

Versuch XIV (normal). Siehe Fig. 8.

Kaninchen, 2250 g. Beginn der Karenz am 6. Mai 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Diurese	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
7. Mai.	2220	56	—	0,684	
8. „ .	2170	82	—	0,973	
9. „ .	2130	76	—	1,028	
10. „ .	2090	—	—	—	In Verlust geraten
11. „ .	2050	72	—	0,914	
12. „ .	2010	84	38,8	1,080	Pro Tag: 0,99
13. „ .	1970	86	38,9	1,060	
14. „ .	1925	72	40,9	0,945	Nachm. 2h: 4 ccm Colifiltrat
15. „ .	1850	68	40,9	1,297	
16. „ .	1820	70	39,7	1,336	Pro Tag: 1,34
17. „ .	1790	68	—	1,405	
18. „ .	1730	89	—	1,766	**Anstieg: 35 %**

Versuch XXI (normal).

Kaninchen, 2180 g. Beginn der Karenz am 20. November 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Diurese	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
21. Novbr. .	2150	62	—	0,996	
22. „ .	2100	65	39,0	0,869	
23. „ .	2080	75	—	0,929	
24. „ .	2020	82	38,9	0,815	Nachm. 6h: 5 ccm Dysent. toxin intraven.
25. „ .	1940	106	39,2	0,730	Abends 7h 30′: 3 ccm Dysent.
26. „ .	1920	77	38,9	0,860	toxin intraven. kein Fieber
27. „ .	1900	70	—	0,830	eingetreten

b) Schilddrüsenlose Tiere.

Versuch XVIII (schilddrüsenlos). Siehe Fig. 9.

Kaninchen, 3200 g. Operiert am 16. Oktober 1913. Beginn der Karenz am 23. November 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Diurese	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
24. Oktober.	3050	172	—	1,700	
25. „ .	2970	173	—	2,310	
26. „ .	2850	156	—	2,058	
27. „ .	2780	132	38,5	2,084	
28. „ .	2700	152	40,5	1,900	Nachm. 5h: 11 ccm Dysent. toxin intravenös vor der Injektion T = 38,5
29. „ .	2580	190	38,9	1,950	
30. „ .	2550	90	38,5	1,750	
31. „ .	2500	95	—	1,600	
1. Novbr. .	2500	142	—	1,370	
2. „ .	2400	165	—	1,330	
3. „ .	2320	199	—	1,117	Am 4. November Exitus

Von den vier Hungerversuchen müssen wir zunächst Versuch XXI als misslungenen eliminieren, da nach zweimaliger Injektion von Dysenterietoxin Fieber nicht eingetreten war. Es muss angenommen werden, dass das Toxin, welches schon einen Monat vorher in Versuch XVIII angewendet wurde, seine Wirksamkeit eingebüsst hatte. In den zwei anderen Normalversuchen Nr. I und XIV war die Temperatursteigerung von einer mächtigen Steigerung der Eiweisszersetzung begleitet. Sie betrug in Versuch I 105 %, in Versuch XIV

35 %. Im Versuch XVIII, angestellt an einem schilddrüsenlosen Tier, sahen wir dagegen trotz sehr hoher Fiebertemperatur keine Spur einer Eiweisszersetzung. Um die Übersicht zu erleichtern, geben wir auch diese Versuche in graphischer Darstellung wieder.

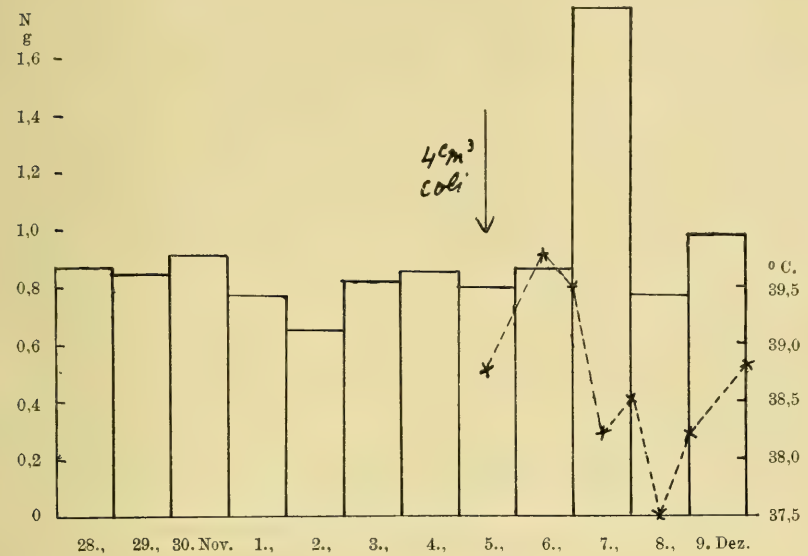


Fig. 7. Versuch I (normal).

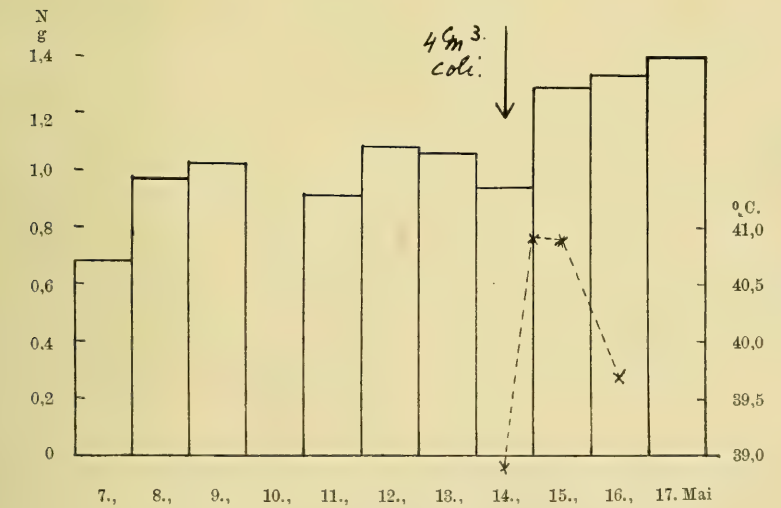


Fig. 8. Versuch XIV (normal).

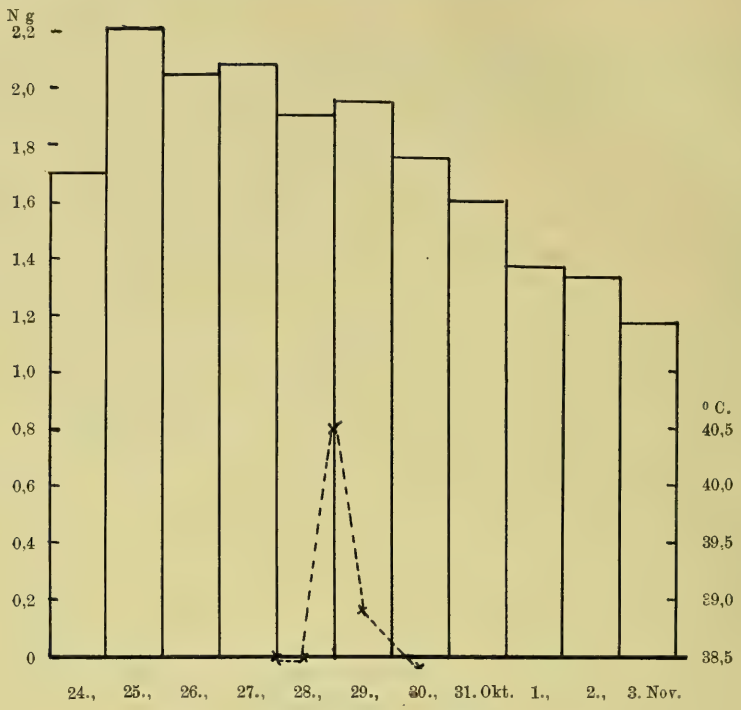


Fig. 9. Versuch XVIII (schilddrüsenlos).

C. Versuche an Hunden.

Auch an Hunden wurden die Versuche parallel an normalen und schilddrüsenlosen Tieren ausgeführt, ja in einem Falle glückte es uns sogar, die Wirkung des Fiebers auf den Stoffwechsel vor und nach der Schilddrüsenexstirpation an ein und demselben Hunde zu untersuchen. Jeder, der sich mit der Technik der vollkommenen Schilddrüsenexstirpation nebst Verschonung der Epithelkörperchen eingehend befasste, muss erfahren haben, dass dieser Eingriff mit Sicherheit nur dann gelingt, wenn die zwei äusseren Epithelkörperchen frei auf der Oberfläche der Schilddrüse gelagert sind. In solchen Fällen gelingt es nun mit Leichtigkeit, besonders wenn die Epithelkörperchen nahe dem oberen Pol der Schilddrüse liegen, die Gefässe zu isolieren, dass Epithelkörperchen von der Schilddrüse loszulösen und letztere vollständig zu entfernen. Stellte sich bei der Operation heraus, das die Verhältnisse schwieriger lagen, so wurde der ganze Schilddrüsenapparat entfernt und die Tiere zu anderweitigen Versuchen benützt.

In den hier mitzuteilenden Versuchen gelang es uns bis auf eine Ausnahme, auf die wir noch später zurückkommen, die Schilddrüse vollkommen zu entfernen und dabei mindestens ein Epithelkörperchen intakt zu erhalten. Über die gelungene Entfernung der Schilddrüse erlangt man schon Gewissheit während des Stoffwechselversuches, in dem bei Hunden im Gegensatz zum Kaninchen die N-Ausscheidung im Hunger pro Kilogramm Tier nach Entfernung der Schilddrüse viel geringer ist als in der Norm und nur etwa zwei Drittel derselben beträgt. Bei allen unseren Versuchstieren wurde aber nach dem Versuch die Sektion ausgeführt, und falls etwas Verdächtiges vorgefunden war, wurde histologisch untersucht. Unsere operierten Tiere lebten viele Monate, ohne die geringste Störung oder Veränderung in ihrem Wesen zu zeigen. Von einer Abnahme der Intelligenz oder Änderung des Temperamentes war niemals etwas zu sehen, und wären sie nicht auf ihren Stoffwechsel untersucht worden, so hätte man sie von normalen Tieren wahrlich nicht unterscheiden können. Keines unserer Tiere bekam Tetanie, als Zeichen einer tadellosen Epithelkörperchenfunktion. Wie schon eingangs erwähnt, kamen nur weibliche Tiere zur Untersuchung.

a) Eiweissstoffwechsel.

Versuch XXVI (normal). Siehe Fig. 10.

Hündin, 8700 g. Beginn der Karenz am 9. Mai 1914.

Datum 1914	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
14. Mai	7900	60	62	—	3,324	
15. „	7720	50	62	—	3,415	
16. „	7580	30	62	—	3,272	
17. „	7450	50	64	38,3	3,142	Pro Tag: 3,12 g
18. „	7350	15	54	38,5	2,900	
19. „	7130	20	51	39,7[1])	2,697	Vormittag 10[h] u. nachmittag 5[h] je 10,5 ccm Colifiltrat
20. „	7000	80	168	39,7[2])	4,202	Vorm. 11[h]: 12 ccm Colifiltrat
21. „	6840	75	104	38,5	4,281	Pro Tag: 4,24 g
22. „	6640	15	79	38,3	3,342	**Anstieg: 35%**
23. „	6550	12	52	38,3	2,391	
24. „	6430	50	44	—	2,301	

1) Temperaturverlauf am 19. Mai: Vormittag 10[h]: 38,3° C.; 3[h] 30′: 39,0° C.; 5[h]: 39,4° C.; 7[h] 15′: 39,7° C.; 9[h]: 39,3° C.; 11[h] 30′: 39,5° C.

2) Am 20. Mai: 9[h] 30′ vormittag: 38,5° C.; 1[h]: 39,7° C.; 3[h]: 39,5° C.; 7[h]: 39,5° C.; 9[h]: 39,1° C.

Versuch XXV (schilddrüsenlos). Siehe Fig. 11.

Hündin 5400 g. Operiert am 3. März 1914. Beginn der Karenz am 16. März 1914.

Datum 1914	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	Maximale Körpertemperatur	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
18. März	5250	20	500	—	2,690	
19. „	5050	20	155	—	1,525	
20. „	4770	35	85	—	2,042	
21. „	4700	20	76	—	1,565	1,75 g pro Tag
22. „	4550	20	65	38,5	1,435	
23. „	4400	50	72	38,4	1,416	
24. „	4350	70	78	38,4	1,779	
25. „	4300	100	74	40,7[1])	1,638	Nachm. 6[h]: 6,5 ccm Colifiltrat
26. „	4220	100	172	40,8[1])	1,860	Vorm. 8[h]: 6,5 ccm Colifiltrat
27. „	4100	20	112	38,9	1,986	1,81 g pro Tag
28. „	3980	50	62	38,1	1,619	**Anstieg: 3 %**
29. „	3900	60	54	—	1,482	
30. „	3850	35	62	—	1,580	

In Fig. 10 und 11 sehen wir die zwei Versuche in graphischer Darstellung. Der Unterschied ist so klar, dass jedes Wort überflüssig erscheint.

Im folgenden berichten wir über zwei Versuche, die an ein und demselben Hund ausgeführt wurden. Nachdem Versuch XXIV am normalen Tier beendet war, wurde das Tier einer Operation unterworfen, und glücklicherweise waren die Verhältnisse so günstig, dass es gelungen ist, die Schilddrüse mit Verschonung beider Epithelkörperchen völlig zu entfernen. Nach Heilung wurde dann einige Wochen später am selben Tier Versuch XXVII ausgeführt.

1) Temperaturverlauf am 25. März 12[h] mittags: 38,4° C.; 5[h]: 38,5° C.; 9[h] 25′: 40,7° C.; 11[h] 55′: 40,1° C. Am 26. März 8[h] 15′: 38,5° C.; 10[h]: 40,8° C.; 1[h]: 39,3° C.; 6[h]: 38,7° C.

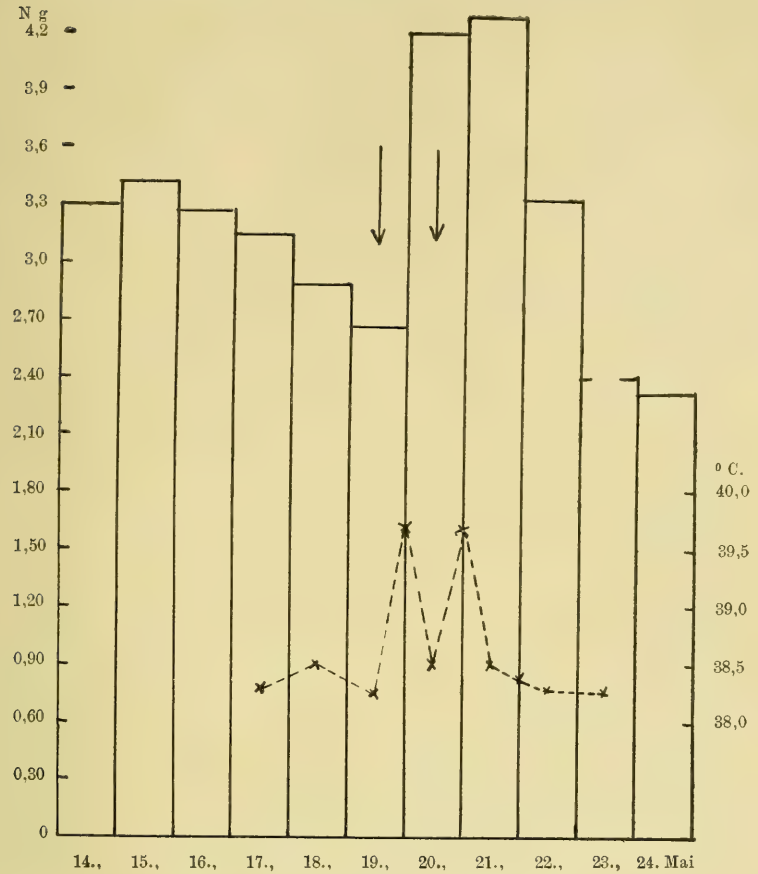


Fig. 10. Versuch XXVI (normaler Hund).

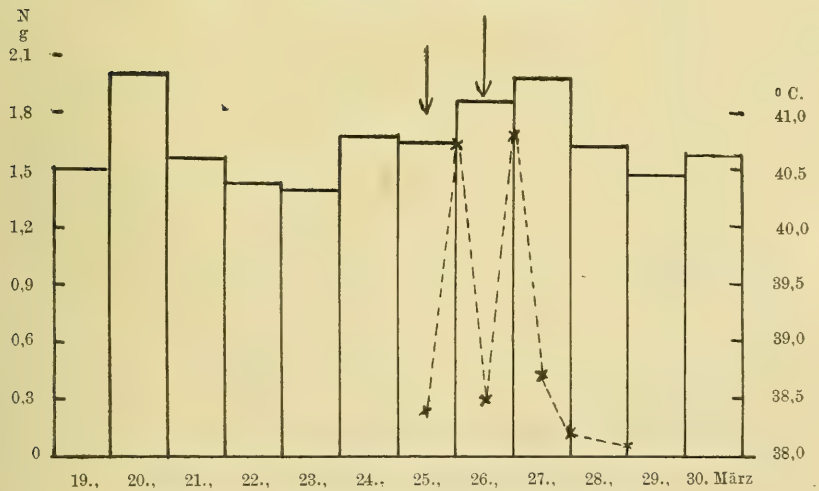


Fig. 11. Versuch XXV (schilddrüsenloser Hund).

Versuch XXIV (normal). Siehe Fig. 12a.

Hündin, 6200 g. Beginn der Karenz am 17. März 1914.

Datum 1914	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
18. März	5850	10	255	—	2,866	
19. „	5730	10	70	—	1,807	
20. „	5600	90	52	—	2,045	
21. „	5500	32	60	—	2,208	
22. „	5400	50	58	—	2,206	2,15 g pro Tag
23. „	5300	60	56	38,5	2,090	
24. „	5250	80	72	38,6	2,292	
25. „	5150	60	72	40,9[1])	2,095	Nachm. 6[h]: 6,5 ccm Colifiltrat
26. „	5000	80	150	39,4[1])	2,816	Vorm. 8[h] 45′: 7,5 ccm Colifiltrat
27. „	4900	100	98	37,0	2,763	2,78 g pro Tag
28. „	4830	100	98	37,5	2,292	**Anstieg: 29%**
29. „	4760	100	68	—	1,994	

Versuch XXVII (schilddrüsenlos). Siehe Fig. 12b.

Hündin (dieselbe wie in Versuch XXIV). Operiert am 3. April 1914. Beginn der Karenz am 24. April 1914.

Datum 1914	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
27. April	5080	60	72	—	1,360	
28. „	4960	50	50	—	1,668	
29. „	4920	75	46	—	1,380	
30. „	—	55	36	—	1,452	
1. Mai.	4700	55	36	37,6	1,452	1,47 g pro Tag
2. „ .	4600	60	52	—	1,422	
3. „ .	4490	40	50	37,4	1,713	
4. „ .	4110	70	54	37,5	1,434	
5. „ .	4350	65	40	40,3[2])	1,434	Nachm. 2[h] 30′: 6,5 ccm, 8[h] 30′: 5,5 ccm Colifiltrat
6. „ .	4260	30	50	39,4[2])	1,544	Mittags 12[h]: 6,5 ccm Colifiltrat
7. „ .	4160	10	25	38,4	1,498	1,46 g pro Tag
8. „ .	4060	30	38	37,7	1,351	**Anstieg: 0**
9. „ .	3980	30	62	37,6	1,502	

1) Temperaturverlauf am 25. März mittags 12[h]: 38,6° C.; 5[h]: 38,7° C.; 9[h] 45′: 40,9° C.; 11[h] 45′: 40,5° C. Am 26. März vormittags 8[h] 15′: 38,7° C.; 10[h]: 39,3° C.; 2[h]: 39,4° C.; 6[h]: 38,9° C.

2) Temperaturverlauf am 5. Mai mittags 12[h]: 37,4° C.; 5[h] 30′: 39,3° C.; 6[h] 30′: 40,3° C.; 7[h] 30′: 39,5° C.; mitternachts 39,7° C. Am 6. Mai 9[h] 37,4° C.; 3[h]: 39,4° C.; 6[h] 45′: 39,0° C.

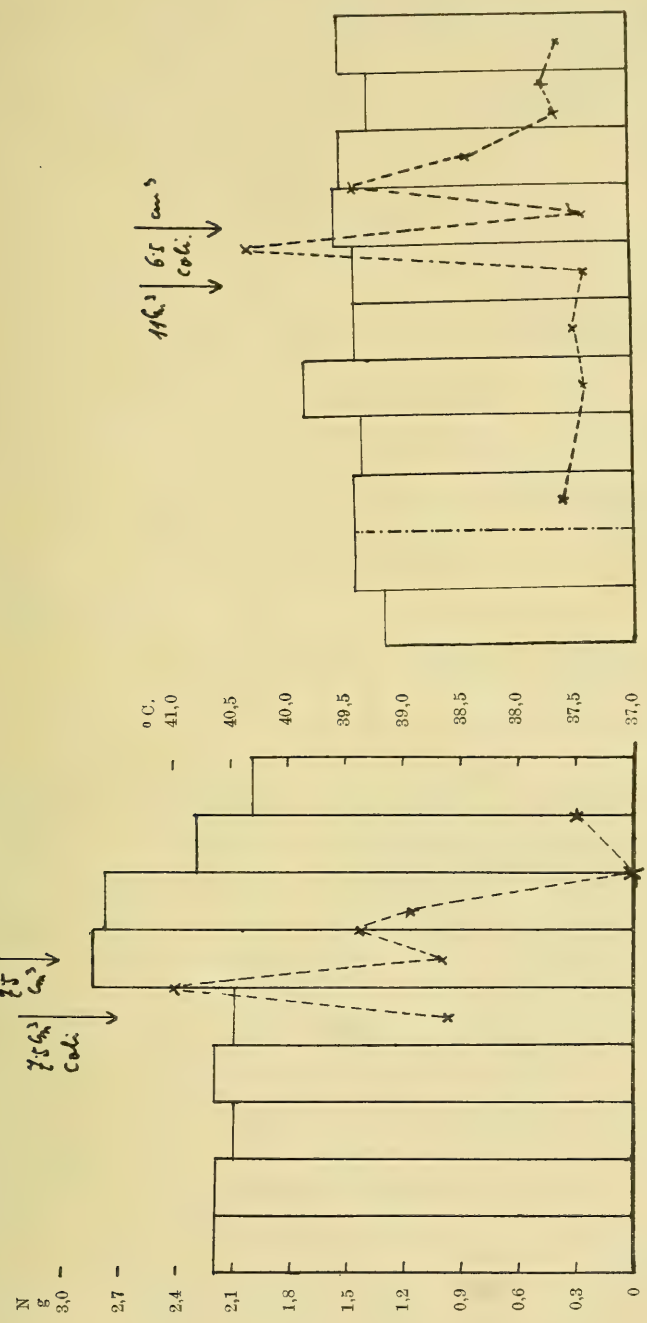


Fig. 12a. Versuch XXIV (vor Exstirpation der Schilddrüse).
Fig. 12b. Versuch XXVII (nach Exstirpation der Schilddrüse).

Der Unterschied in der Fieberwirkung auf den Eiweissstoffwechsel vor und nach der Schilddrüsenexstirpation ist so deutlich, dass jede Auseinandersetzung überflüssig erscheint[1]).

Der folgende Versuch XXIII zeigt abermals die gesteigerte Eiweisszersetzung am normalen Tier.

Versuch XXIII (normal).

Hündin, 5430 g. Beginn der Karenz am 22. Januar 1914.

Datum 1914	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
25. Jan.	5300	100	72	—	2,38	
26. „	5100	100	65	—	3,23	
27. „	4980	100	42	—	2,76	Pro Tag: 2,71 g N.
28. „	4750	100	58	38,7	2,31	
29. „	4630	100	45	38,5	2,65	
30. „	4580	100	55	40,6[2])	2,95	Vormittag 11h: 5 ccm, nachmittag 7h 30′: 2 ccm Dysenterie Toxin intraven.
31. „	4500	100	56	38,6	3,47	**Anstieg: 28%**
1. Febr.	4420	100	65	38,4	2,75	
2. „	4300	100	55	38,3	2,14	
3. „	4200	100	45	38,1	1,94	

Wenn wir die N-Ausscheidung der Vorperiode mit jener des Fiebertages vergleichen, so ergibt sich eine Steigerung des Eiweissstoffwechsels um 28 %; immerhin können wir diesem Versuch keine grosse Beweiskraft zuerkennen, nachdem gerade vor dem Fiebertag eine ständige Zunahme der Stickstoffausscheidung 3 Tage hindurch bestanden hat.

---

1) Ein naheliegender Einwand gegen all diese Versuchsergebnisse wäre, dass vielleicht die schilddrüsenlosen Tiere im Hunger ihr Glykogen zäher festhalten, und dass nun dieses Glykogen im Fieber das Eiweiss vor dem Zerfall schützt. Es sei hier nur darauf verwiesen, dass dieser Einwand bereits in der I. Mitteilung (Pflüger's Arch. Bd. 143 S. 160) experimentell geprüft und widerlegt wurde. Eine eingehende Untersuchung dieser Frage hatte auf Veranlassung Mansfeld's Paula Blum ausgeführt. Die Ergebnisse sind in einer der folgenden Arbeiten mitgeteilt.

2) Temperaturverlauf am 30. Januar: Vormittag 11h: 38,6° C.; nachmittag 5h: 40,6° C.; 7h 30′: 39,2° C. Am 31. Januar: Vormittag 11h: 38,6° C.; nachmittag 2h: 38,3° C.; 7h: 38,3° C.

b) Gesamtstoffwechsel.

Die eben mitgeteilten Versuche zeigten uns auf das deutlichste, dass der Schilddrüse ein wesentlicher Einfluss im fieberhaften Stoffwechsel zukommt. Wir sahen, dass in keinem einzigen Fall während des infektiösen Fiebers mehr Eiweiss zersetzt wurde als im fieberfreien Zustand, falls die Schilddrüse entfernt wurde; wir sahen aber auch, dass die Entnahme der Schilddrüse die Temperatursteigerung selbst nicht im mindesten beeinflusste. Wir kennen nun eine Art Fieber, in welchem die gesteigerte Wärmebildung auf Kosten stickstofffreier Materie erfolgt. Das ist der Fall bei der Wärmestichhyperthermie [Schulze[1]) Rolly[2])]. Es wurde nun stets behauptet, dass dieser wesentliche Unterschied zwischen Wärmestich und infektiösem Fieber kein prinzipieller sei, denn es konnte wohl angenommen werden, dass der Protoplasmazerfall, den die Infektionsgifte einleiten, N-haltiges Material im Überschuss herbeischafft und daher im Infektionsfieber mehr Eiweiss zur Deckung des Bedarfs zur Verfügung steht, als wenn der primäre Zerfall des Protoplasmas nicht erfolgt ist, wie im aseptischen Fieber [Meyer-Gottlieb[3])].

Da wir nun nachweisen konnten, dass bei mangelnder Schilddrüsentätigkeit trotz der Infektion kein Mehrzerfall von Eiweiss erfolgt, so musste weiter gefragt werden, welche Rolle wohl der Schilddrüse im Fieber zufällt.

An zwei Möglichkeiten war zunächst zu denken. Erstens ist es möglich, dass, falls die Schilddrüse fehlt, das Eiweiss durch Infektionsgifte viel schwerer angreifbar ist als in der Norm. Wäre dies der Fall, so müsste beim Fehlen der Schilddrüse der primäre Protoplasmazerfall ausbleiben und die gesteigerte Wärmebildung auf Kosten N-freier Materie erfolgen wie im aseptischen Fieber. Anders ausgedrückt, liesse sich das Infektionsfieber seinem Wesen nach durch Schilddrüsenexstirpation der Wärmestichhyperthermie gleichgestalten.

Die andere Möglichkeit aber ist, dass der Schilddrüse eine weit wichtigere Rolle im Fieber zukommt und überhaupt für die ganze gesteigerte Wärmebildung im Fieber

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 43 S. 193.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 78.
3) Lehrbuch der Pharmakologie, 3. Aufl., S. 446.

die Verantwortung trägt. Dass im Fieber die gesteigerte Wärmebildung auch nach Ausschaltung des Nervensystems ungehindert weitergeht, konnte vor etwa einem Jahr Mansfeld[1]) feststellen, indem er gezeigt hat, dass das Herz, fiebernden Kaninchen entnommen, im isolierten Kreislauf weit mehr Zucker verbraucht als das Herz normaler Tiere. Aus diesen Versuchen wurde geschlossen, dass die gesteigerte Wärmebildung im Fieber der Ausdruck einer katalysierenden Hormonwirkung ist. Diese Versuche Mansfeld's hatte nun O. Loewi[2]) wiederholt und bestätigt und diese Tatsache als Grundlage zu weiteren Untersuchungen benützt, welche entscheiden sollten, ob seine schon längst ausgesprochene Ansicht, nach welcher die Schilddrüse bei der chemischen Wärmeregulation eine wesentliche Rolle spielt, zu Recht besteht. Es liess sich nun in der Tat zeigen, dass, wenn er die Herzen fiebernder, aber schilddrüsenloser Tiere mit Zuckerlösungen speiste, dieselben genau so wenig Zucker verbrauchten als das Herz gleicher, nicht fiebernder Tiere.

Auch die Versuche Boldyreff's[3]) redeten das Wort für eine gewisse Rolle der Schilddrüse bei der chemischen Wärmeregulation, und so war die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass die Wirkung der Schilddrüse, welche wir in infektiösem Fieber für den Eiweissstoffwechsel eben nachgewiesen haben, sich nicht nur auf diesen, sondern auch auf den Gesamtstoffwechsel erstreckt. Dass auch nach Entfernung der Schilddrüse Fieber, d. h. Temperatursteigerung eintritt, spricht nicht gegen diese Möglichkeit. Dies geht daraus hervor, dass (wie längst bekannt, nur meist zu wenig betont) die gesteigerte Wärmebildung für die Entstehung des Fiebers gar nicht notwendig ist. Wir kennen ja aus der Literatur eine ganze Reihe von Fällen, wo im Fieber, auch wenn es durch Infektion entstanden, keine Spur von erhöhter Wärmebildung nachzuweisen war, und die erhöhte Temperatur einzig und allein durch verminderte Wärmeabgabe zustande kam.

Erst kürzlich hatte R. Hirsch[4]) den Nachweis erbracht, dass im Anaphylatoxinfieber trotz hoher Temperaturen der Gesamtumsatz,

1) Zentralbl. f. Physiol. 1913 S. 267. Die ausführliche Mitteilung erscheint mit dieser Arbeit gleichzeitig.

2) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 28.

3) Pflüger's Arch. Bd. 154.

4) Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1913.

bestimmt durch direkte und indirekte Kalorimetrie, sogar eingeschränkt war. Auch beim Trypanosomfieber der Hunde konnte sie durch Chinin den Stoff- und Energieumsatz bis zur Norm herabdrücken, ohne dass die Fiebertemperatur gewichen wäre.

Wenn wir nun im folgenden zwei wohlgelungene Versuche mitteilen, in welchen am normalen und schilddrüsenlosen Tier der Gesamtstoffwechsel im Fieber nach der Methode von Zuntz-Geppert bestimmt wurde, so wissen wir wohl, dass wir dadurch die eben aufgeworfene Frage nicht zur definitiven Entscheidung bringen. Die interessanten Ergebnisse derselben zeigen jedoch, wie lohnend es erscheint, die Untersuchung dieser Frage mit geeigneteren Methoden auszuführen.

Es sei erwähnt, dass wir bei der Ausführung der Respirationsversuche durch cand. med. Else Weil in dankenswerter Weise unterstützt wurden.

Der folgende Versuch XXII bedarf einiger Worte der Einleitung. Das Tier, an welchem dieser Versuch ausgeführt wurde, hatten wir anfangs November 1913 einer Operation unterworfen, um es seiner Schilddrüse zu berauben. Am 20. November begann der Versuch, während welchem wir den Verdacht schöpften, dass es uns nicht gelungen war, die Schilddrüse vollständig zu entfernen. Der Hund zeigte nämlich eine so hohe N-Ausscheidung pro Gewichtseinheit, wie wir es an schilddrüsenlosen Tieren niemals beobachtet haben, zweitens war es das einzige Tier von allen unseren operierten Versuchstieren, welches die Infektion mit einer gesteigerten Eiweisszersetzung beantwortete. Nach beendigtem Versuch wurde das Tier getötet und die Sektion ausgeführt. An der linken Seite des Halses fand sich dicht neben dem Kehlkopf, fast unterhalb der Trachea, vollständig bedeckt von Muskeln, ein ovales Gebilde von der Grösse einer kleinen Nuss, umgeben von einer straffen Bindegewebskapsel. An der Kapsel war ein Epithelkörperchen gelagert von vollkommen normalem Aussehen. Letzteres konnte mit Leichtigkeit abpräpariert werden. Dann wurde das ovale Gebilde samt Kapsel herausgeschnitten und einer histologischen Untersuchung unterworfen. Es stellte sich heraus, dass es ein Stück vollkommen funktionstüchtiger, kolloiderfüllter Schilddrüse war. Das mikroskopische Bild ist in Fig. 13 wiedergegeben.

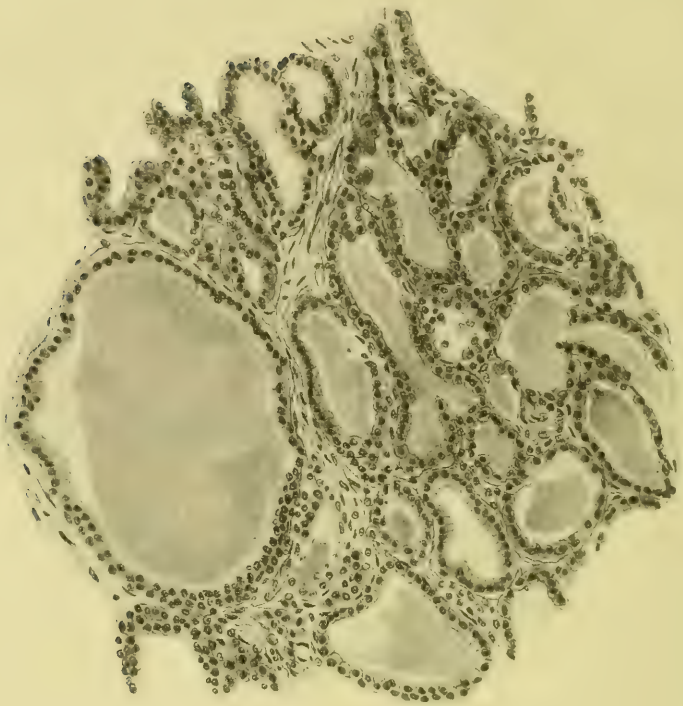


Fig. 13.

Versuch XXII (normal).

Hündin, 5370 g. Unvollständige Entfernung der Schilddrüse am 2. November 1913. Beginn der Karenz am 20. November 1913.

A. Eiweissstoffwechsel (siehe Fig. 14).

Datum 1913	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
21. Nov.	5370	—	—	38,6	—	
22. „	5240	85	58	38,4	3,127	
23. „	5020	30	52	38,2	2,338	
24. „	4900	60	37	38,0	2,281	
25. „	4840	60	42	40,2	2,220	5^h nachm.: 5 ccm Gärtner's Toxin
26. „	4650	60	32	38,3	**2,95**	$11^h\,10'$ vorm.: 3 ccm Gärtner's Toxin.
27. „	—	60	35	37,8	2,63	Anstieg: 30 %
28. „	4460	50	45	37,8	2,42	
29. „	—	60	38	37,6	2,17	

B. Respiratorischer Stoffwechsel.

Datum November 1913	Stunde des Versuches	Dauer des Versuches	Reduz. Min.-Volum. ccm	+ CO_2 %	− O_2 %	R. Q.	Pro Stunde CO_2 ccm	Pro Stunde O_2 ccm	Körpertemp. während des Versuches	Bemerkungen
21.	12h M.	28′	1375	2,145	2,965	0,724	1769	2442	38,6	
	6h p. m.	21′ 30″	1342	2,925	3,585	0,816	2355	2886	38,6	
22.	10h a. m.	24′	1398	2,265	3,240	0,69	1899	2718	38,4	
	6h p. m.	27′	1381	2,290	3,240	0,707	1897	2682	38,4	
23.	11h a. m.	30′	941	2,48	3,55	0,700	1399	1998	38,2	
24.	11h a. m.	43′	821	2,585	3,595	0,717	1274	1776	38,0	
25.	2h p. m.	35′	874	2,56	3,77	0,679	1342	1974	37,7	5h Injektion
	7h 30′ p. m.	13′ 5″	2075	2,45	3,47	0,705	**3049**	**4320**	40,2	
26.	10h a. m.	21′ 3″	1485	2,64	3,50	0,754	2345	3108	37,8	11h 10′ Injektion
	6h p. m.	13′ 30″	1102	2,95	4,26	0,692	1950	2814	38,0	
27.	11h a. m.	14′ 5″	995,8	2,425	3,77	0,643	1448	2250	37,8	
28.	10h 30″ a. m.	17′ 20″	811	2,925	4,69	0,624	1423	2280	37,8	

Versuch XXVIII (schilddrüsenlos).

Hündin, 5020 g. Operiert Anfang Mai. Beginn der Karenz am 21. Mai 1914.

A. Eiweissstoffwechsel (siehe Fig. 15).

Datum 1914	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	Körpertemperatur (maximale)	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
24. Mai	4600	20	64	—	1,364	
25. „	4525	100	64	—	1,682	
26. „	4460	100	62	38,2	1,412	
27. „	4400	115	54	39,9 [1])	1,438	Mittag 12h: 6,5 ccm, nachmittag 5h: 6,5 ccm Colifiltrat
28. „	4380	120	56	39,1 [2])	1,578	Vormittag 10h 10′: 7,7 ccm Colifiltrat
29. „	4280	90	46	38,2	1,446	
30. „	4200	80	48	38,2	1,558	
31. „	4100	60	46	38,2	1,347	
1. Juni	—	60	38	—	1,223	

1) Temperaturverlauf am 27. Mai: 10h: 38,1° C.; 2h: 39,9° C.; 4h: 38,7° C.; 7h: 38,5° C.; 9h: 38,8° C.

Am 28. Mai: 10h: 38,3° C.; 11h 40′: 39,0° C.; 2h 15′: 39,1° C.; 4h 30′: 39,0° C.; 6h 30′: 38,7° C.

B. Respiratorischer Stoffwechsel.

Datum 1914	Stunde des Versuches	Dauer des Versuches	Reduziertes Min.-Volum ccm	$+CO_2$ %	$-O_2$ %	R. Q.	Pro Stunde CO_2 ccm	Pro Stunde O_2 ccm	Körpertemperatur während des Versuches	Bemerkungen
24. Mai	1h 20′	18′ 00″	883,2	2,555	3,74	0,683	1353,6	1981	—	
25. „	11h 30′	16′ 35″	907,0	2,175	3,31	0,656	1183,0	1800	38,2	
26. „	11h 00′	12′ 45″	1089,0	2,235	3,42	0,654	1459,0	2232	38,2	
	5h 30′	11′ 25″	999,6	2,265	3,46	0,656	1358,0	2070	38,2	
27. „	10h 30′	10′ 20″	1008,0	1,815	2,82	0,644	1097,0	1704	38,1	12h 00′
	3h 00′	10′ 30″	1006,0	2,47	3,73	0,662	**1488,0**	**2250**	39,9	5h 00′ Injektion
28. „	11h 00′	11′ 50″	1069,0	2,66	4,02	0,662	**1705,0**	**2574**	39,0	10h 10′
	4h 00′	14′ 10″	981,2	2,75	4,05	0,678	**1618,0**	**2382**	39,0	
29. „	2h 15′	9′ 20″	1303,0	2,75	4,01	0,685	2149,0	3132	38,2	
	3h 00′	11′ 50″	868,0	2,775	4,13	0,671	1444,0	2148	38,1	
30. „	11h 45′	13′ 50″	957,0	2,875	4,14	0,694	1410,0	2376	37,9	
31. „	11h 00′	9′ 55″	1083,0	2,70	4,05	0,669	1766,0	2634	37,9	

Aus diesen zwei Versuchen sehen wir zunächst, dass am normalen Tier im Fieber eine Erhöhung des Eiweissstoffwechsels um 30 % stattfand, am schilddrüsenlosen dagegen keine Spur einer gesteigerten Eiweisszersetzung erfolgte (siehe Fig. 14, 15). Diesen Unterschied sahen wir nun schon ausnahmslos in allen unseren Versuchen, und es frägt sich nun, wie sich der Gesamtstoffwechsel an beiden Tieren im Fieber gestaltete. Um den Vergleich leicht durchführen zu können, wurde die folgende Tabelle (S. 428) zusammengestellt.

Es sei nochmals kurz erwähnt, dass die Versuche den Zweck hatten, zwischen zwei Möglichkeiten die Entscheidung zu treffen:

1. Ist die Schilddrüse im Fieber nur für den gesteigerten Eiweissstoffwechsel verantwortlich?
2. Wird durch Entnahme der Schilddrüse die Steigerung der Wärmebildung im Fieber überhaupt verhindert?

Wer sich der Mühe unterzieht, die Berechnung der Versuche genau anzusehen, wird bald erkennen, dass dieselben absichtlich zugunsten der ersten Möglichkeit ausgeführt wurden. Die mächtige Steigerung des Gaswechsels am normalen Tier während des Fiebers wurde nur für 4 Stunden in Rechnung gebracht, während für die noch übrigen 12 Stunden dieses Tages die viel niedrigeren Werte des nächsten Tages herangezogen wurden. Hingegen hatten wir am

schilddrüsenlosen Tier die erhöhten Werte des dritten Tages nach der Injektion, wo schon kein Fieber bestanden hat, zur Fieberperiode

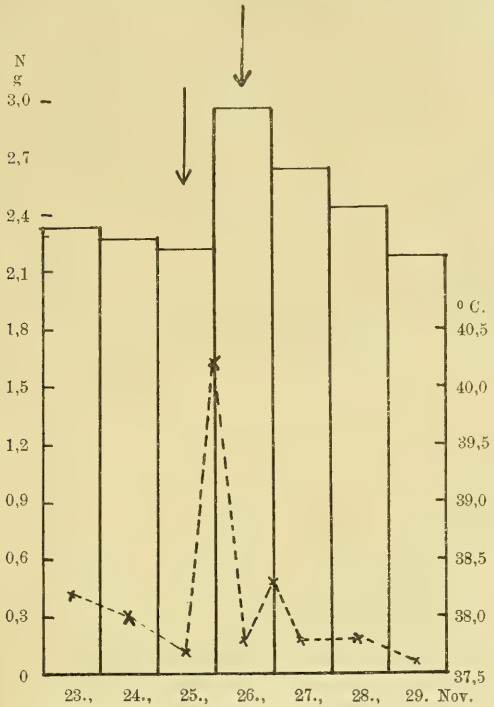


Fig. 14. Versuch XXII A (normaler Hund).

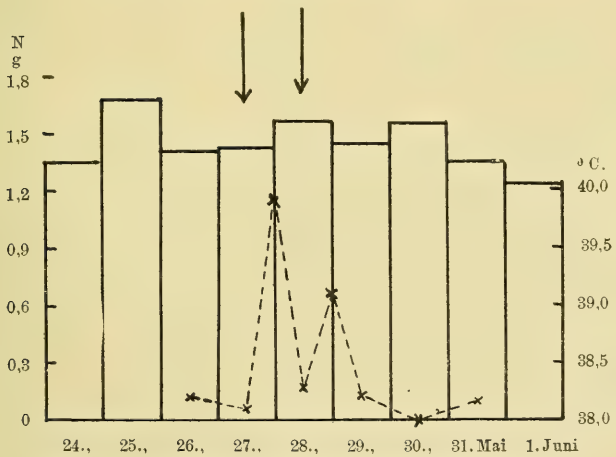


Fig. 15. Versuch XXVIII A (schilddrüsenloser Hund).

gerechnet. Trotz alledem sehen wir den riesigen Unterschied zwischen normalem und schilddrüsenlosem Tier. Bei diesem war

Normal						Schilddrüsenlos					
Versuchstag		Gesamtkalorien-Produktion 24 Stdn.	Kalorien aus N-freiem Material [1])	Kalorien aus Eiweiss	Prozent der Kalorien aus Eiweiss	Versuchstag		Gesamtkalorien-Produktion 24 Stdn.	Kalorien aus N-freiem Material [1])	Kalorien aus Eiweiss	Prozent der Kalorien aus Eiweiss
21. November	fieberfrei	306,2	219,7	86,5	28,2	24. Mai	fieberfrei	224,0	177,4	46,6	20,8
22. „		306,6	242,0	64,6	21,1	25. „		204,1	163,0	39,1	19,1
23. „		226,1	163,0	63,1	27,9	26. „		241,4	201,8	39,6	16,2
24. „		201,1	139,5	61,6	30,0	30. „		262,4	225,3	37,1	14,1
27. „		251,9	184,8	67,1	26,6	31. „		298,1	264,3	33,8	11,4
28. „		255,3	195,0	60,3	23,6	—		—	—	—	—
Mittel		**257,0**	**190,0**	**67,2**	—	**Mittel**		**246,0**	**205,0**	**39,2**	—
25. November	Fieber	342,2 [2])	260,6	81,6	23,8	27. Mai	Fieber	248,2 [4])	204,7	43,5	17,5
26. „		304,9 [3])	232,0	72,9	23,9	28. „		250,8 [5])	210,9	39,9	15,9
—		—	—	—	—	29. „		265,2 [6])	222,2	43,0	16,2
Mittel		**323,5**	**246,3**	**77,2**	—	**Mittel**		**254,7**	**212,9**	**42,1**	—
Anstieg im Fieber		**25,6 %**	**29,4 %**	**15 %**	—	Anstieg im Fieber		**3,2 %**	**3,4 %**	**7,6 %**	—

1) Energiewert des Sauerstoffs durch Extrapolation berechnet.

2) 8 Stunden à 1342 CO_2, 1977 O_2
4 „ à 3049 CO_2, 4320 O_2
12 „ à 2345 CO_2, 3108 O_2

3) 8 Stunden à 2345 CO_2, 3108 O_2
8 „ à 1950 CO_2, 2814 O_2
8 „ à 1448 CO_2, 2250 O_2

4) 2 Stunden à 1097 CO_2, 1704 O_2
22 „ à 1488 CO_2, 2250 O_2

5) 6 Stunden à 1705 CO_2, 2574 O_2
18 „ à 1618 CO_2, 2382 O_2

6) 5 Stunden à 2149 CO_2, 3132 O_2
19 „ à 1444 CO_2, 2148 C_2

überhaupt keine Steigerung der Wärmebildung eingetreten, bei jenem betrug sie — als Minimalwert — 25 %. Wir glauben daher a fortiori bewiesen zu haben, dass in unserem Versuch nach Schilddrüsenexstirpation das Fieber ohne Steigerung der Wärmebildung lediglich durch verminderte Wärmeabgabe zustande kam.

Sollte sich dieses Ergebnis durch langdauernde Versuche bestätigen, so wäre endgültig bewiesen, dass die Tätigkeit der Schilddrüse im infektiösen Fieber nicht nur für den gesteigerten Eiweissstoffwechsel verantwortlich ist, wie wir es durch 17 völlig eindeutige Versuche eben nachgewiesen haben, sondern dass auch die gesteigerte Wärmebildung — eine fast konstante Begleiterscheinung des Infektionsfiebers — als Funktion der Schilddrüse zu betrachten ist.

Zusammenfassung.

1. Es wurde die Frage, ob die gesteigerte Eiweisszersetzung im infektiösen Fieber ebenso wie diejenige nach Sauerstoffmangel (Mansfeld) die Folge erhöhter Schilddrüsentätigkeit ist, an gefütterten und hungernden Kaninchen und an hungernden Hunden untersucht. Von den insgesamt 17 Stoffwechselversuchen wurden zehn an normalen, sieben an schilddrüsenlosen Tieren ausgeführt. — Das Ergebnis dieser Untersuchungen war, dass an allen normalen Tieren das experimentell erzeugte Fieber von einer wesentlichen Steigerung des Eiweissstoffwechsels begleitet war, an schilddrüsenlosen Tieren jedoch kein einziges Mal eine Mehrzersetzung von Eiweiss erfolgte.

2. Nach diesem Ergebnis musste gefragt werden, ob der Einfluss der Schilddrüse im Fieber sich nur auf den Eiweissstoffwechsel erstreckt, oder ob die gesteigerte Wärmebildung im Fieber überhaupt eine Funktion der Schilddrüsentätigkeit ist. Zur Beantwortung dieser Frage wurde am normalen und schilddrüsenlosen Tier 8 Tage lang der gesamte Ruhestoffwechsel nach der Zuntz-Geppert'schen Methode bestimmt.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen war, dass am schilddrüsenlosen Tier während eines 2tägigen Fiebers die Wärmebildung im Gegensatz zum normalen überhaupt nicht erhöht war, dass also die fieberhafte Temperatur nach Entfernung der Schilddrüse einzig und allein durch verminderte Wärmeabgabe zustande kam.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Über das Wesen der chemischen Wärmeregulation.

Nach zum Teil in Gemeinschaft mit St. Hamburger ausgeführten Versuchen.

Von

G. Mansfeld.

Ist das normale Verhältnis zwischen Wärmebildung und Wärmeabgabe eines Organismus gestört, so beobachten wir eine Veränderung der Körpertemperatur. Weitaus häufiger haben wir es in der Pathologie mit einer Erhöhung der Temperatur zu tun, und so ist es selbstverständlich, dass das wissenschaftliche Interesse sich in erster Reihe dem Wesen der Temperaturerhöhung sich zugewendet hat. Die zahlreichen Untersuchungen über die Stoffwechselvorgänge im Fieber haben gezeigt, dass, wenn auch nicht immer, so doch meistens die erhöhte Temperatur von einer gesteigerten Wärmebildung charakterisiert ist, wobei die Wärmeabgabe herabgesetzt, unverändert, ja sogar gesteigert sein kann. Die Untersuchungen über die Ursachen gestörter Wärmeregulation im Fieber führten erst zur Erkenntnis jener Bedingungen, welche die konstante Temperatur homoiothermer Tiere sichert. Namentlich die Untersuchungen der letzten Jahre über die Wärmestichhyperthermie führten zu wichtigen Ergebnissen in bezug physiologischer Wärmeregulation. Wir erfuhren aus ihnen, dass die Erregung gewisser Hirnregionen zu einem Missverhältnis von Wärmeabgabe und Wärmebildung führt, und vor kurzem belehrten uns die Versuche Barbour's[1]), ausgeführt auf Anregung von H. Meyer, über die intimeren Vorgänge, welche dieser Erregung folgen. Wir haben schon früher durch die Versuche von Kahn[2]) die Bluttemperatur für die Grösse der Wärmeabgabe

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 70.
2) Arch. f. Physiol. 1904 Suppl. S. 81.

als entscheidendes Moment kennen gelernt und verstehen nun, dass bei einer Erregung des Wärmezentrums, sei sie durch mechanischen Eingriff oder durch Gifte herbeigeführt, es einer grösseren Dosis Narkotikum — d. h. einer höheren Bluttemperatur — bedarf, um die Beruhigung des Zentrums herbeizuführen und dadurch die Tore des Organismus für die Wärme zu öffnen.

Die gesteigerte Wärmebildung, welche nicht nur für die meisten Fälle von infektiösem Fieber, sondern auch für die Wärmestichhyperthermie nachgewiesen wurde, ist gleich der verminderten Wärmeabgabe als eine Folge gesteigerter zentraler Innervation aufgefasst worden. Es wurde einfach angenommen, dass die Organe der Wärmebildung infolge zentraler Reizung durch Toxine und Gifte oder Wärmestich in erhöhte Tätigkeit versetzt werden und dadurch eine gesteigerte Verbrennung in den Zellen stattfinden würde. Der Annahme einer Dauererregung nervöser Zentren durch Gifte steht in der Tat nichts in dem Wege; die auf Tage sich erstreckende Erregung durch einen einmaligen Stich in das Nervensystem jedoch lässt sich nur schwer mit alldem vereinen, was wir über die Erregbarkeit nervöser Gebilde wissen. Die Erfahrungen über die Steigerung der Oxydationen durch chemische Stoffe, insbesonders durch Stoffe, welche der Organismus selbst bereitet, legte den Gedanken nahe, dass die Reizung des Zentralnervensystems nur den Anstoss für die gesteigerte Wärmebildung abgibt, diese aber dann, selbst nach Ausschaltung des Nervensystems, ungestört weitergeht vielleicht durch die Vermittelung von chemischen Substanzen — Hormonen.

Als ich zur Prüfung dieser Annahme im Winter 1913 schritt, lag nur eine Untersuchungsreihe Montuori's[1]) vor, in welcher er bemüht war, die Rolle chemischer Substanzen bei der physiologischen Wärmeregulation nachzuweisen. Er hatte gezeigt, dass die Transfusion des Blutes eines künstlich abgekühlten Hundes, die O_2-Aufnahme und die CO_2-Produktion normaler Tiere erhöht; die Transfusion des Blutes eines erwärmten Hundes lässt hingegen den respiratorischen Stoffwechsel unverändert. Obwohl das Ergebnis derartiger Versuche viel zu wenig eindeutig erscheint, um aus ihnen weitgehende Schlüsse zu ziehen, schien die Beteiligung chemischer Substanzen an der Wärmeregulation aus diesen Versuchen hervorzugehen.

---

1) Arch. ital. de Biol. t. 59 H. 1. — Ricerche Biotermiche Napoli 1904. — Gazetta internazionale di Medicina Anno VIII.

Um die Frage zu entscheiden, ob an der gesteigerten Wärmebildung im Fieber chemische Substanzen die Schuld tragen, und ob dieselbe auch nach Ausschaltung des Nervensystems ungehindert besteht, schien es am zweckmässigsten, den Stoffverbrauch isolierter Organe fiebernder Tiere quantitativ zu messen[1]). Aus den Untersuchungen von Locke und Rosenheim ist es nun bekannt, dass das isolierte Warmblüterherz während seiner Tätigkeit den ihm angebotenen Zucker angreift, und die Untersuchungen namentlich von O. Loewi haben gezeigt, dass der Zuckerverbrauch von Kaninchenherzen unter gleichen Versuchsbedingungen nur zwischen sehr engen Grenzen schwankt. Damit war eine Methode gegeben, um den Stoffverbrauch wenigstens eines Organes fiebernder Tiere mit jenem normaler Tiere zu vergleichen. Zur Erzeugung von Fieber kam für die Entscheidung der Frage aus zwei Gründen nur der Wärmestich in Betracht. Zunächst weil die Einführung chemischer Fiebererreger in den Organismus das Versuchsergebnis getrübt hätte, denn im Falle eines erhöhten Zuckerverbrauches wäre es unentschieden geblieben, ob nicht eine direkte Wirkung des Toxins auf die Zellen des Herzens vorlag, zweitens, weil wir aus den Versuchen von Schultze[2]) und Rolly[3]) wissen, dass die erhöhte Wärmebildung nach dem Wärmestich im Gegensatz zum Infektionsfieber ausschliesslich auf Kosten von Zucker gedeckt wird.

Über das Ergebnis solcher Versuche (deren Methodik gleich genau beschrieben werden soll) habe ich im Mai 1913 in einer vorläufigen Mitteilung[4]) schon kurz berichtet. Die Zahl der Versuche war damals 13, und diese wurde seither auf 45 erhöht, durch welche nun der Zuckerverbrauch von normalen und fiebernden Herzen in 61 Perioden festgestellt wurde. Nachdem ich von befreundeter Seite auf einen das Ergebnis nicht wesentlich verändernden Rechenfehler der schon mitgeteilten Versuche aufmerksam gemacht wurde, so habe ich es für nötig gehalten, dieselben richtiggestellt nochmals zu publizieren.

1) Temperaturmessungen an fiebernden Tieren nach Hirnausschaltung oder Durchtrennung des Rückenmarkes oder peripherer Nerven usw. können niemals sichern Aufschluss über die Rolle des Nervensystems auf die Wärmebildung geben, da nach den erwähnten Eingriffen die Wärmeabgabe stets mit beeinträchtigt wird.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 43 S. 193.

3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 78.

4) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27 Nr. 5 S. 267. 1913.

Methodik.

Der Wärmestich wurde am nicht narkotisierten Kaninchen in üblicher Weise stets beiderseits ausgeführt. Die Tiere befanden sich während der Operation in hockender Stellung. Die Kaninchen wurden auf der Höhe des Fiebers 4—5 Stunden nach dem Stich verblutet und das Herz von der Aorta aus mit Locke'scher Lösung ausgewaschen, im Locke'schen Apparat künstlich durchströmt. Im Versuch 32 wurde das Herz während des Fieberanstieges, also 1 Stunde nach dem Stich, in Versuch 31 erst 16 Stunden nach dem Einstich isoliert.

Als Durchströmungsflüssigkeit diente in den meisten Versuchen Ringer-Locke-Lösung, in einigen Tyrode'sche Lösung. Zuckerzusatz war etwa 0,1 %. 20 Minuten nach Isolierung des Herzens wurde durch ein vor dem Herzen eingeschaltetes Seitenrohr die erste Probe entnommen. Damit begann der eigentliche Versuch. Jede 1/4 Stunde wurde Pulszahl, die vom Herzen ausgeworfene Tropfenzahl und die Temperatur der Nährlösung dicht oberhalb des Herzens bestimmt. Die Spirale des Apparates war in Wasser getaucht, dessen Temperatur durch einen Toluol-Hg-Regulator konstant erhalten wurde. Dadurch wurde eine konstante Temperatur der Nährlösung von 37 ° C erreicht (± 0,2 ° C). Nach 1 1/2 und 3 Stunden oder nur nach 2 Stunden (die Versuchszeit ist durch Fussnoten angegeben) wurde je eine Probe (50 ccm) entnommen und der Zuckerverbrauch bestimmt und pro Gramm Herz und Stunde berechnet.

Die Zuckerbestimmung geschah, nach Entweissung mit kolloidalem Eisenhydroxyd (Michaelis-Rona), nach der Methode von Bertrand.

In den Versuchen vom Jahre 1913 habe ich die entnommene Probe von 50 ccm quantitativ in einen 100 ccm-Messkolben überführt, enteiweisst zur Marke aufgefüllt, filtriert und in je 20 ccm der Lösung den Zucker bestimmt. Dadurch kamen aber nur geringe Zuckermengen zur Bestimmung, welche zwischen 10 und 15 mg schwankten. Nachdem es wünschenswert war, bei den einzelnen Bestimmungen die Zuckermengen zu vergrössern, um dadurch die Genauigkeit zu erhöhen, bin ich bei den weiteren Versuchen folgendermaassen vorgegangen. Ich liess Messkolben von 60 ccm Inhalt anfertigen, welche bei 50 ccm und bei 60 ccm eine Marke trugen. (Über der Marke 50 war eine kolbenartige Ausbuchtung des Halses und über dieser am wieder verjüngten Teil die zweite Marke an-

gebracht.) Es wurden mit Hilfe dieses Kolbens genau 50 ccm der Nährflüssigkeit abgemessen, dann Seignette-Salz und Eisenhydroxyd zugegossen, mit Wasser bis zur zweiten Marke aufgefüllt, gut durchgeschüttelt und filtriert. Aus dem Filtrat wurden dann je 20 ccm zur Zuckerbestimmung verwendet. Auf diese Weise kamen bei jeder Zuckerbestimmung 20—25 mg Zucker zur Analyse.

Die Permanganatlösung, welche für eine längere Zeit verwendet wurde, ist etwa $\frac{n}{10}$ bereitet worden, und ihr Titer wurde mit Ammoniumoxalat festgestellt. Aus dieser Stammlösung wurde an jedem Versuchstag mit genau kalibrierter Pipette und Messkolben eine $\frac{n}{50}$- resp. $\frac{n}{40}$-Lösung bereitet. Dies ist deshalb notwendig gewesen, weil bekanntlich sehr verdünnte Permanganatlösungen nicht haltbar sind. Die Stammlösung wurde auf ihre Konzentration wöchentlich einmal untersucht. Die Konzentration der verwendeten Permanganatlösungen ist in den Tabellen V und VI durch Fussnoten angegeben.

Versuche.

Aus Tabelle I ersehen wir den Zuckerverbrauch normaler Herzen. Wenn wir von den, im Monat Juni ausgeführten Versuchen absehen, so ergibt sich eine merkwürdige Konstanz des Zuckerverbrauches normaler Kaninchenherzen. Die Werte schwanken zwischen 1,8 und 3 mg pro Stunde und Gramm Herz, und zwar so, dass von 23 Perioden nur fünf Werte unterhalb 2,2 mg sind und nur ein Wert oberhalb 2,9 mg liegt. In der Mehrzahl der Versuche war also die untere Grenze 2,2 mg, die obere 2,9 mg.

Im Monat Juni finden wir, wie es kürzlich schon von O. Loewi und Weselko[1]) mitgeteilt wurde, viel geringere Werte des Zuckerverbrauches. In meinen vier Versuchen dreimal 1,0 und einmal 1,6 mg. Die Ursache dieses geringen Verbrauches erblickt Loewi in der Jahreszeit und führt dieselbe mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Schwankungen der Schilddrüsentätigkeit zurück.

In Tabelle II sind die Versuche an fiebernden Tieren zusammengestellt. Wir haben insgesamt 30 Versuchsperioden vor Augen. Von diesen 30 Werten sind 25 wesentlich höher als die normalen

1) Pflüger's Arch. Bd. 158 S. 155.

Tabelle I. Normale Herzen.

Versuchs-Nr.	Datum	Herzgewicht g	I. Periode[1]) Absoluter Zuckerverbrauch mg	I. Periode Zuckerverbrauch pro Stde. u. 1 g Herz mg	I. Periode Pulszahl pro Minute	I. Periode Tropfenzahl pro Minute	II. Periode Absoluter Zuckerverbrauch mg	II. Periode Zuckerverbrauch pro Stde. u. 1 g Herz mg	II. Periode Pulszahl pro Minute	II. Periode Tropfenzahl pro Minute	Bemerkungen
I.	2. April . .	11,4	30,3	**1,78**	—	—	18,4	**1,08**	—	—	—
II.	15. „ . .	4,0	15,7	**2,60**	142—148	124—94	—	—	—	—	—
III.	18. „ . .	5,2	19,6	**2,5**	110—124	104—128	17,5	**2,2**	102—92	92—68	—
IV.	21. „ . .	5,2	18,9	**2,46**	120—106	106—128	—	—	—	—	—
V.	25. „ . .	5,7	20,3	**2,4**	12—72	92—108	—	—	—	—	—
VI.	28. „ . .	2,75	11,0	**2,6**	108—128	64—72	12,0	**2,9**	102—128	92—120	—
VII.	5. Mai. . .	4,80	—	—	—	—	18,0	**2,5**	84—100	80—104	—
VIII.	28. „ . . .	4,1	15,0	**1,8**	124—156	72—100	—	—	—	—	—
IX.	29. „ . . .	2,1	12,5[3])	**2,9**	38—56	18—20	—	—	—	—	—
X.	4. Juni . .	3,25	5,0	**1,0**	128—144	68—88	14,0	**2,8**	108—120	76—92	—
XI.	10. „ . .	3,65	12,3	**1,6**	120—140	68—72	—	—	—	—	—
XII.	11. „ . .	5,25	7,8	**1,0**	128—148	120—140	14,6	**1,8**	128	158—168	—
XIII.	19. „ . .	6,3	24,5[2])	**1,0**	112—130	100—140	—	—	—	—	225 ccm Ringer!
XIV.	24. Januar .	5,6	33,0[3])	**2,9**	128—138	88—100	—	—	—	—	—
XV.	28. „ .	5,7	25,5[3])	**2,2**	98—116	68—80	—	—	—	—	—
XVI.	4. Februar .	4,4	23,75[3])	**2,6**	40—50	22—32	—	—	—	—	—
XVII.	7. „ .	3,8	26,2[4])	**3,0**	100—104	44—52	—	—	—	—	—
XVIII.	9. „ .	4,1	31,75[2])	**2,5**	102—112	46—50	—	—	—	—	—
XIX.	11. „ .	8,0	43,5[3])	**2,9**	128—144	102—116	—	—	—	—	—
XX.	1. April . .	4,2	24—37[3])	**2,9**	118—64	48—84	—	—	—	—	—
XXI.	20. „ . .	2,47	11,7[3])	**2,3**	140—146	40—48	—	—	—	—	—
XXII.	21. „ . .	6,80	26,7[3])	**1,97**	74—108	46—60	—	—	—	—	—
XXIII.	22. „ . .	5,77	22,2[3])	**1,92**	146—160	128—156	—	—	—	—	—
XXIV.	29. „ . .	6,10	34,5[3])	**2,8**	100—104	96—104	30,0	**2,45**	140—152	92—98	—
			In Tyrode'scher Lösung.								
XXV.	8. Mai . . .	10,6	74,0[5])	**3,67**	64—94	84—96	63,6	**3,9**	96—118	96—114	—

1) Wenn nichts bemerkt ist, betrug die Versuchsdauer jeder Periode 1 St. 30 Min. 2) Versuchsdauer: 2 St. 45 Min. 3) Versuchsdauer 2 St. 4) Versuchsdauer: 2 St. 15 Min. 5) Versuchsdauer: 3 St.

Tabelle II. Herzen fiebernder Tiere.

Versuchs-Nr.	Datum	Herzgewicht g	I. Periode[1] Absoluter Zuckerverbrauch mg	I. Periode Zuckerverbrauch pro Stde. u. 1 g Herz mg	I. Periode Pulszahl pro Minute	I. Periode Tropfenzahl pro Minute	II. Periode Absoluter Zuckerverbrauch mg	II. Periode Zuckerverbrauch pro Stde. u. 1 g Herz mg	II. Periode Pulszahl pro Minute	II. Periode Tropfenzahl pro Minute	Temperatursteigerung
XXVI.	14. April .	6,0	43,7	**4,88**	68—92	82—96	—	—	—	—	39,2 - 40,7
XXVII.	16. „ .	3,9	22,0	**3,76**	112—120	68—80	16,3	**2,1**	108—124	64—74	39,2—41,2
XXVIII.	22. „ .	7,7	30,6	**2,60**	98—120	88—120	32,6	**2,8**	84—100	80—100	39,5—41,4
XXIX.	23. „ .	3,85	62,0[2]	**5,2**	128—152	76—112	—	—	—	—	39,2—41,2
XXX.	24. „ .	4,2	21,8	**3,4**	142—148	80—94	24,0	**3,8**	130 - 152	100—128	39,1—42,4
XXXI.	25. „ .	4,4	20,5	**3,1**	136—152	120 - 148	36,4	**5,5**	108 - 136	116—135	39,3—40,8
XXXII.	29. „ .	5,7	25,2	**2,9**	108—128	112—128	37,0	**4,3**	96—114	92—148	39,2—41,0
XXXIII.	6. Mai .	3,2	22.5	**4,6**	138—148	100—128	32,0	**6,5**	108—140	72—104	39,4—40,8
XXXIV.	8. „ .	4,2	20,0	**3,1**	172—184	96 - 140	24,0	**3,8**	146—176	76—96	39,7—41,1
XXXV.	2. Juni .	4,4	25,0	**3,5**	120 - 150	91—36	—	—	—	—	39,8—43,0
XXXVI.	5. „ .	3,4	26,5	**5,2**	96—103	96 - 102	20,6	**4,0**	72—88	88—92	39,2—41,5
XXXVII.	23. Febr. .	5,9	41,2[3]	**2,9**	100—125	52—82	—	—	—	—	39,2—41,9
XXXVIII.	25. April .	5,36	71,78[4]	**6,6**	84—96	53—76	—	—	—	—	39,4 - 42,8
XXXIX.	27. „ .	4,12	21,0	**3,4**	138—160	104—152	29,1	**4,7**	136—142	100—120	38,8—40,2
XL.	28. „ .	6,10	51,0[4]	**4,2**	124—148	92 - 100	—	—	—	—	38,8—40,5
XLI.	2. Mai . .	5,1	28,5[4]	**2,8**	140—160	136—160	—	—	—	—	39,2—40,6
			In Tyrode'scher Lösung.								
XLII.	7. Mai . .	6,65	69,9[4]	**5,20**	116 - 146	76 - 80	—	—	—	—	38,9 - 41,0
XLIII.	10. „ . .	3,52	31,5[4]	**4,47**	68 - 108	60—74	—	—	—	—	38,5 - 41,1
XLIV.	11. „ . .	4,41	49,5[4]	**5,60**	86—96	48—56	—	—	—	—	38,9—40,9
XLV.	2. „ . .	3,6	32,0	**5,90**	132—148	76—84	25,8	**4,7**	136—148	72—88	39,6—40,8

1) Wenn nichts bemerkt ist, betrug die Versuchsdauer jeder Periode 1 St. 30 Min. 2) Versuchsdauer: 3 St. 3) Versuchsdauer: 2 St. 30 Min. 4) Versuchsdauer: 2 St.

Werte. Fünf liegen innerhalb jener Grenze, die wir auch am Herzen normaler Tiere beobachtet haben. Der Zuckerverbrauch der fiebernden Herzen, durchströmt mit Tyrode'scher Lösung, ist noch wesentlich grösser, als wenn Ringer-Lösung verwendet wird. Dies findet seine Erklärung darin, dass auch normale Herzen, mit Tyrode-Lösung gespeist, mehr Zucker verbrauchen als solche mit Ringer durchströmte. Ich selbst verfüge leider nur über einen Normalversuch mit Tyrode, in welchem 3,6 und 3,9 mg Zucker verbraucht wurden. Versuche aus dem Institut von O. Loewi[1]) mit gleicher Methodik ausgeführt, zeigen völlig ähnliche Werte, und gegenüber diesen finden wir an den fiebernden Herzen die gesteigerten fünf Werte, welche zwischen 4,47 und 5,9 mg schwanken.

Die 19mal beobachteten erhöhten Werte an fiebernden Herzen, durchströmt mit Ringer-Lösung, schwanken zwischen 3,1 und 6,5 mg Zuckerverbrauch pro Gramm Herz und Stunde. Ziehen wir das Mittel von allen normalen und Fieberversuchen, welche mit Ringer-Lösung ausgeführt wurden, so sehen wir einen mittleren Zuckerverbrauch von 2,2 mg durch das normale Herz und 3,7 mg durch das Herz fiebernder Tiere. Aus den Mittelzahlen, gewonnen an 55 Versuchsperioden, ergibt sich also eine Steigerung des Zuckerkonsums um 68%.

Zusammenfassend können wir also sagen, dass das isolierte Herz fiebernder Tiere unter völlig gleichen Versuchsbedingungen während seiner Tätigkeit wesentlich mehr Zucker verbraucht als das Herz normaler Kaninchen.

Auf Grund dieses Versuchsergebnisses dürfte der Schluss gezogen werden, dass die durch mechanische Reizung des Wärmezentrums angefachte Wärmebildung auch nach Ausschaltung des Nervensystems, gemessen am Stoffverbrauch des isolierten Herzens, deutlich in Erscheinung tritt, dass also die sogenannte chemische Wärmeregulation im Fieber nicht in einer gesteigerten Innervation der Organe ihre Ursache findet, sondern die Bedingungen der gesteigerten Wärmebildung in den Zellen selbst zu suchen ist.

Nach dieser Erkenntnis lag der Gedanke nahe, dass eine vom Organismus gebildete chemische Substanz die Zellen der wärme-

1) Münchener med. Wochenschr. 1913 Nr. 13 und Wilenko, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 71 S. 261.

erzeugenden Organe zu erhöhter Tätigkeit veranlasst, und so wurde auch geplant, nach jenem Hormon zu fahnden, welches für den gesteigerten Stoffverbrauch die Verantwortung trägt.

Bevor aber mit diesen Versuchen begonnen wurde, musste erst noch ein Einwand gegen die Deutung der Versuchsergebnisse beseitigt werden. —

Es war nämlich anzunehmen, dass das Herz fiebernder Tiere infolge des Fiebers, welches ja 4—5 Stunden vor dem Versuch schon bestanden, an Glykogenvorrat eingebüsst hat und, nun beraubt seines Glykogens, viel gieriger den ihm angebotenen Zucker an sich riss als in der Norm.

Um diese Möglichkeit zu prüfen, wurden völlig normale Herzen, und die Herzen verschieden lange Zeit (infolge des Wärmestichs), fiebernder Tiere auf ihren Glykogengehalt geprüft. Diese Versuche mussten die Entscheidung bringen, ob die Wärmestichhyperthermie überhaupt einen Einfluss auf den Glykogengehalt des Herzens ausübt.

Tabelle III.

Glykogengehalt der Herzen normaler und fiebernder Tiere.

Versuchs-Nr.	Datum	Gewicht des Herzens g	Verbrauchte Permanganatlösung ccm		Glykogen %	Temperatursteigerung	Dauer des Fiebers Stdn.
					Normale Tiere.		
46.[1]	22. Juni . .	3,42	1,2	1,3	**0,078**	—	—
47.[1]	22. „ . .	3,87	3,5	3,4	**0,220**	—	—
48.[1]	20. Mai . .	4,60	6,5	6,8	**0,347**	—	—
49.[1]	20. „ . .	5,15	4,6	4,8	**0,220**	—	—
					Fiebernde Tiere.		
50.[2]	27. Mai . .	4,05	2,9	3,0	**0,15**	39,1—40,4	4
51.[2]	9. Juni . .	4,21	1,2	1,1	**0,05**	38,9—40,7	4½
52.[2]	12. „ . .	2,46	4,6	4,7	**0,44**	39,0—40,3	5
53.[2]	10. „ . .	3,19	4,2	4,2	**0,30**	39,4—40,4	5½
54.[2]	3. „ . .	6,13	3,4	3,1	**0,10**	39,0—40,2	6
55.[2]	25. Mai . .	5,13	0,8	0,9	**0,03**	39,2—41,0	6
56.[2]	25. „ . .	2,85	0,6	0,6	**0,05**	38,5—40,5	6½
57.[2]	2. Juni . .	3,65	1,8	2,0	**0,12**	38,4—40,8	7½
58.[2]	3. Juni bis 4. Juni .	4,52	5,1	5,1	**0,25**	38,9—41,1	16½
59.[2]	4. Juni bis 5. Juni .	3,47	3,4	3,4	**0,22**	38,6—40,7	18

1) 1 ccm $KMnO_4$ = 1,57 mg Cu.

2) 1 ccm $KMnO_4$ = 1,51 mg Cu.

3) Die Zuckerlösung nach der Hydrolyse betrug in allen Versuchen 100 ccm, und aus dieser wurden je 30 ccm zur Zuckerbestimmung nach Bertrand verwendet. Dasselbe gilt für die Versuche der Tabelle IV.

Das Ergebnis dieser Versuche sehen wir in Tabelle III [1]).

Der Glykogengehalt der Herzen fiebernder Tiere liegt, wie wir sehen, innerhalb jener Werte, welche auch an normalen Tieren gewonnen wurden. Dieser Vergleich allein wäre aber nur beweisend bei einer viel grösseren Anzahl von Versuchen, denn die Glykogenwerte schwanken ja zwischen der sehr breiten Grenze von 0,03 und 0,44 %. Dass aber das Fieber absolut keinen Einfluss auf den Glykogenvorrat des Herzens ausübt, zeigen die Zahlen, gewonnen an fiebernden Tieren, welche vor dem Verbluten verschieden lange Zeit gefiebert haben. So, um nur ein Beispiel herauszugreifen, enthielt ein Herz nach 4½ stündigem Fieber 0,05 %, nach einem Fieber von 16½ Stunden Dauer aber 0,25 % Glykogen.

Tabelle IV.

Glykogengehalt der Herzen nach Durchströmung mit glukosehaltiger Lösung.

Versuchs-Nr.	Datum	Gewicht des Herzens g	Verbrauchte Permanganatlösung ccm		Dauer der Durchströmung Stdn.	Glykogen %
Normale Tiere.						
60.[2])	29. April . .	6,1	6,5[6])	6,4[6])	4	**0,40**
61.[3])	8. Mai . . .	10,6	8,8	9,0	4½	**0,20**
Fiebernde Tiere.						
62.[2])	30. April . .	6,8	4,7	4,9	2	**0,178**
63.[2])	2. Mai. . .	5,1	3,2	3,0	2½	**0,230**
64.[2])	4. „ . . .	6,45	2,1	2,0	2	**0,070**
65.[4])	7. „ . . .	6,65	8,5	8,3	2½	**0,394**
66.[5])	10. Juni . .	7,03	8,3	8,3	3	**0,27**
67.[5])	12. „ . .	3,80	2,8	2,6	3	**0,16**
68.[5])	5. „ . .	4,72	7,5	7,3	3⅓	**0,35**
69.[5])	4. „ . .	5,60	8,1	8,3	4	**0,34**
70.[5])	6. „ . .	4,50	6,4	6,6	4	**0,33**

1) Das Glykogen wurde genau nach den Vorschriften Pflüger's (für kleine Organe) ausgeführt. Die Zuckerlösung betrug nach der Hydrolyse immer 100 ccm. Aus dieser wurden stets 30—30 ccm für die Zuckerbestimmungen nach Bertrand entnommen.

2) 1 ccm $KMnO_4$ = 1,64 mg Cu.

3) 1 ccm $KMnO_4$ = 1,57 mg Cu.

4) 1 ccm $KMnO_4$ = 2,04 mg Cu.

5) 1 ccm $KMnO_4$ = 1,51 mg Cu.

6) Zuckerbestimmung ausnahmsweise in 20 ccm ausgeführt. (Multiplizieren mit 5!)

Wir konnten also aus diesen Versuchen keinen Anhaltspunkt dafür gewinnen, dass ein geringer Glykogengehalt der „fiebernden" Herzen einen Mehrverbrauch von Zucker vortäuscht.

Noch auf einem anderen Wege gelang es, den Beweis zu erbringen, dass es sich in unseren Versuchen nicht um einen Ersatz verbrauchten Glykogens aus der Nährlösung handelt. Wir durchströmten die Herzen fiebernder Tiere verschieden lange Zeit mit glykosehaltiger Ringer-Lösung, und untersuchten dann das Herz auf seinen Glykogengehalt. Diese Versuche sind in Tabelle IV zusammengestellt. Wir sehen z. B. nach $2^1/_2$ Stunden Durchspülung einen Glykogengehalt von 0,39 %, nach 3 Stunden von 0,16 %, nach 4 Stunden von 0,33 %, also völlig ungesetzmässige Schwankungen, welche nichts mit der Durchströmung von Zuckerlösungen zu tun haben.

Am meisten beweisend jedoch für eine völlige Unabhängigkeit des Zuckerverbrauches isolierter Herzen von ihrem Glykogengehalt sind Versuche, welche O. Loewi in Gemeinschaft mit Weselko ausgeführt und vor kurzem mitgeteilt hatte (l. c. S. 161). Loewi ist es gelungen, durch die Durchströmung isolierter Herzen mit glykosefreier Ringer-Lösung dieselben fast völlig glykogenfrei zu machen. Wenn er nun durch das glykogenfreie Herz zuckerhaltige Ringer-Lösung leitete, so fand er einen völlig normalen Zuckerverbrauch, nämlich von 1,5, 2,1 und 2,0 mg pro Stunde und Gramm Herz.

Diese Versuche Loewi's, angestellt zur Lösung ganz anderer Fragen, beweisen schlagend, dass der Mehrverbrauch fiebernder Herzen keinesfalls darin ihre Ursache findet, dass das Herz während seiner Tätigkeit im fiebernden Organismus sein Glykogen verloren hat. Denn selbst wenn dies der Fall wäre, und das Gegenteil wurde ja eben gezeigt (Tabelle III), so würde dies allein auch nicht zu einem Mehrverbrauch von Zucker führen.

Tabelle V. **Belege für die im Jahre 1913 ausgeführten Versuche.**

Versuchs-Nr.	Anfangsvolum der Flüssigkeit im Apparat ccm	Am Anfang der I. Periode				Am Ende der I. Periode				Am Ende der II. Periode			
		Entnommen ccm	Verbrauchte Permanganatlösung pro 10 ccm		Zucker %	Entnommen ccm	Verbrauchte Permanganatlösung pro 10 ccm		Zucker %	Entnommen ccm	Verbrauchte Permanganatlösung pro 10 ccm		Zucker %
I.[1])	300	50	18,7	18,7	0,120	50	17,4	17,5	0,112	50	16,2	15,8	0,102
II.	300	50	10,9	11,0	0,0689	50	10,0	10,1	0,0627	—	—	—	—
III.	300	50	14,3	14,6	0,0906	50	13,0	13,4	0,0827	50	11,8	11,9	0,0740
IV.	300	50	14,0	14,2	0,0884	50	13,0	12,8	0,0809	—	—	—	—
V.	300	50	14,1	14,3	0,0890	50	12,8	13,0	0,0809	—	—	—	—
VI.	300	50	15,6	15,5	0,0978	50	14,9	14,9	0,0934	50	14,1	13,8	0,0874
VII.	300	50	—	—	—	50	15,3	15,1	0,0950	50	13,8	13,8	0,0860
VIII.	300	50	15,0	14,7	0,092	50	13,8	13,8	0,086	—	—	—	—
IX.	300	50	15,5	15,5	0,094	50	14,7	14,8	0,089	—	—	—	—
X.	300	50	15,6	15,7	0,0940	50	15,3	15,4	0,092	50	14,1	14,2	0,085
XI.	300	50	15,9	15,8	0,0966	50	15,1	15,1	0,091	—	—	—	—
XII.	300	50	15,9	15,8	0,0966	50	15,5	15,4	0,0935	50	14,2	14,1	0,0862
XIII.	225	50	16,4	16,3	0,0996	50	14,5	14,3	0,0881	—	—	—	—
XXVI.	300	50	14,7	14,9	0,0921	50	11,9	11,9	0,0746	—	—	—	—
XXVII.	300	50	14,0	14,0	0,0878	50	12,6	12,6	0,0790	50	11,4	11,2	0,0708
XXVIII.	300	50	14,8	14,9	0,0931	50	13,1	12,9	0,0815	50	10,5	10,4	0,0652
XXIX.	300	50	14,8	14,9	0,0931	—	—	—	—	50	10,7	11,0	0,0680
XXX.	300	50	14,3	14,2	0,0896	50	12,9	13,0	0,0809	50	11,1	10,9	0,0689
XXXI.	300	50	14,7	14,9	0,0928	50	13,4	13,6	0,0846	50	10,7	10,5	0,0664
XXXII.	300	50	15,1	15,0	0,0947	50	13,5	13,6	0,0846	50	10,4	10,7	0,0661
XXXIII.	300	50	15,3	15,1	0,0950	50	14,0	13,7	0,0860	50	11,2	11,2	0,070
XXXIV.	300	50	14,5	14,6	0,090	50	13,2	13,2	0,082	50	11,3	10,9	0,080
XXXV.	300	50	15,4	15,6	0,093	50	14,4	14,4	0,087	50	13,4	13,4	0,081
XXXVI.	300	50	15,6	15,3	0,0938	50	13,6	13,8	0,0832	50	12,0	12,0	0,0729
XLV.	300	50	15,6	15,6	0,0978	50	13,8	13,7	0,0859	50	11,5	11,8	0,0730

1) In Versuch I war 1 ccm $KMnO_4$ = 1,31 mg Cu; in den Versuchen IX bis XIII, XXXV und XXXVI = 1,24 mg Cu; in allen anderen Versuchen dieser Tabelle = 1,28 mg Cu.

Tabelle VI. **Belege für die im Jahre 1914 ausgeführten Versuche.**

Versuchs-Nummer	Anfangsvolum der Flüssigkeit im Apparat ccm	Am Anfang der I. Periode				Am Ende der I. Periode				Am Ende der II. Periode			
		Entnommen ccm	Verbrauchte Permanganatlösung pro ein Drittel der entnommenen Flüssigkeit		Zucker %	Entnommen ccm	Verbrauchte Permanganatlösung pro ein Drittel der entnommenen Flüssigkeit		Zucker %	Entnommen ccm	Verbrauchte Permanganatlösung pro ein Drittel der entnommenen Flüssigkeit		Zucker %
XIV.[1]	300	50	15,0	15,0	0,1440	50	13,5	13,7	0,1308	—	—	—	—
XV.[1]	300	50	14,5	14,5	0,1395	50	13,4	13,5	0,1293	—	—	—	—
XVI.[2]	300	50	30,0	30,2	0,1449	50	28,6	28,5	0,1354	—	—	—	—
XVII.[2]	300	50	28,7	28,6	0,1377	50	26,4	26,6	0,1272	—	—	—	—
XVIII.[2]	300	50	22,2	21,9	0,1040	50	19,4	19,4	0,0913	—	—	—	—
XIX.[2]	300	50	27,7	27,7	0,1332	50	24,0	24,2	0,1158	—	—	—	—
XX.[3]	300	50	29,4	29,5	0,1418	50	27,4	—	0,1320	—	—	—	—
XXI.[3]	300	50	30,8	30,9	0,1515	50	29,7	30,0	0,1468	—	—	—	—
XXII.[3]	300	50	30,5	30,6	0,1504	50	28,5	28,6	0,1402	—	—	—	—
XXIII.[3]	300	50	27,5	27,5	0,1353	50	25,7	—	0,1264	—	—	—	—
XXIV.[3]	300	50	25,5	25,5	0,1254	50	23,1	23,2	0,1116	50	19,5	19,8	0,0966
XXV.[3]	300	50	25,8	26,0	0,1274	50	24,6	24,6	0,1159	—	—	—	—
XXXVII.[2]	300	50	36,7	36,7	0,1413	50	32,4[4]	32,3[4]	0,1248	—	—	—	—
XXXVIII.[3]	300	50	27,7	27,7	0,1362	50	22,5	22,2	0,1072	—	—	—	—
XXXIX.[3]	300	50	26,8	27,2	0,1328	50	25,1	25,5	0,1244	50	23,3	23,5	0,1098
XL.[1]	300	50	26,2	26,5	0,1296	50	22,7	22,6	0,1092	—	—	—	—
XLI.[3]	300	50	25,8	26,0	0,1274	50	24,6	24,6	0,1159	—	—	—	—
XLII.[3]	300	50	27,0	26,9	0,1325	50	21,6	21,8	0,1045	—	—	—	—
XLIII.[3]	300	50	27,3	27,4	0,1345	50	24,8	24,9	0,1219	—	—	—	—
XLIV.[3]	300	50	25,4	25,6	0,1254	50	22,1	21,95	0,1056	—	—	—	—

1) 1 ccm $KMnO_4$ = 3,21 mg Cu. 2) 1 ccm $KMnO_4$ = 1,605 mg Cu. 3) 1 ccm $KMnO_4$ = 1,64 mg Cu. 4) 1 ccm $KMnO_4$ = 1,28 mg Cu.

Zusammenfassung.

1. Der Zuckerverbrauch isolierter Kaninchenherzen wurde an 45 Tieren in 61 Versuchsperioden bestimmt (Ringer-Locke-Lösung und Tyrode-Lösung). Das normale Herz normaler Tiere verbrauchte im Mittel von 29 Versuchen 2,2 mg pro Gramm Herz und Stunde, das isolierte Herz fiebernder Kaninchen hingegen im Mittel von 25 Versuchen 3,7 mg. Das Herz fiebernder Tiere zeigt also auch nach Abtrennung vom Nervensystem einen gesteigerten Stoffverbrauch um 68% (Ringer-Locke).

Eine ganz ähnliche Zunahme des Zuckerverbrauchs war zu beobachten, wenn die Herzen mit Tyrode'scher Lösung genährt wurden.

2. Es hat sich aus eigens darauf angestellten Versuchen herausgestellt, dass dieser Mehrverbrauch von Zucker fiebernder Tiere von dem Glykogengehalt des Herzens völlig unabhängig ist und dass während des Fiebers das Glykogen des Herzens keine Verminderung erfährt.

3. Aus diesen Versuchen wird also der Schluss gezogen, dass die erhöhte Wärmebildung während der Wärmestichhyperthermie nicht die Folge gesteigerter Innervation sein kann, dass vielmehr die Reizung des Nervensystems nur den Anstoss für die Steigerung der Oxydationen abgibt, diese selbst aber, einmal angeregt, auch ohne Beteiligung der Nerven ungehindert fortbesteht und wahrscheinlich durch chemische Stoffe (Hormone) unterhalten wird [1]).

---

1) Seit meinen vorläufig mitgeteilten Versuchen hat diese Frage durch Versuche von O. Loewi (Zentralbl. f. Physiol. Bd. 28) neue Fortschritte gemacht. Loewi hatte zunächst meine Versuche nachgeprüft und den Mehrverbrauch von Zucker fiebernder Herzen bestätigt. Nun hatte er geprüft, wie sich die Herzen solcher fiebernder Tiere verhalten, die ihrer Schilddrüse beraubt wurden, und es stellte sich heraus, dass die Herzen operierter Tiere, während der Wärmestichhyperthermie entnommen, keine Spur mehr Zucker verbrauchen als die Herzen fieberfreier Tiere. Somit ergab sich aus diesen Versuchen Loewi's ein Einfluss der Schilddrüse auf die gesteigerte Wärmebildung im Wärmestichfieber. Im Anschluss daran möchte ich noch auf meine mit Ernst gemeinsam ausgeführte Arbeit hinweisen, aus welcher hervorgeht, dass an schilddrüsenlosen Hunden im Infektionsfieber keine Spur von erhöhter Wärmebildung nachzuweisen ist, dass also die Temperatursteigerung an solchen Tieren lediglich durch Wärmestauung zustande kommt.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Über das Wesen synergetischer Arzneiwirkungen.

I. Mitteilung.

Von

G. Mansfeld.

(Mit 2 Textfiguren.)

I. Fragestellung.

Die seit ältester Zeit geübte empyrische Anwendung von Arzneigemischen auf wissenschaftliche Grundlage gestellt zu haben und die Feststellung von quantitativen Beziehungen durch eine Reihe mühevoller Untersuchungen, ist das unvergängliche Verdienst Emil Bürgi's[1]). Abgesehen davon, dass er durch seine Arbeiten das wissenschaftliche Interesse auf die rationelle Anwendung von Arzneigemischen lenkte, bereicherten uns die quantitativen Untersuchungen seiner Schüler mit jener wichtigen Erkenntnis, dass eine ganze Reihe von Arzneien die Wirkung anderer in unerwarteter Weise verstärken. Das grosse Verdienst Bürgi's auf diesem Gebiet kann nicht dadurch verdunkelt werden, dass er im Anschluss an seine schönen Arbeiten ein Gesetz aufstellte, welches nur zu leicht umgestossen, aber so lange nicht bewiesen werden kann, bis wir nicht nähere Kenntnisse über den Angriffspunkt der Arzneimittel erwerben. Die vielen unfruchtbaren Diskussionen über dieses Gesetz gefährden bereits die Weiterentwicklung der Frage nach dem Wesen der potenzierten Wirkung von Arzneien, obwohl diese mit vollem Recht das grösste wissenschaftliche Interesse verdient.

Meines Wissens war H. Führer der erste, der an diese Frage herantrat, und seine Versuche: „Über gegenseitige Löslichkeits-

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 7 S. 725 u. 743, Bd. 8 S. 374, 523, 555, 566 u. 576 und E. Bürgi, Die Wirkung der Arzneigemische. Rektoratsrede. Bern 1914.

beeinflussung wässriger Lösungen von Äther, Chloroform und Phenol“ [1]) gaben Hoffnung, dass wir die Ursache des potenzierten Synergismus in einer Veränderung des physiologischen Teilungskoeffizienten eines Narkotikums durch ein anderes erblicken dürfen. Bald hatte aber Führer [2]) selbst durch weitere Untersuchungen feststellen können, dass eine Beeinflussung der Löslichkeit nur bei konzentrierten, physiologisch nicht in Betracht kommenden Lösungen stattfindet, und nur das Morphin änderte seine Wasserlöslichkeit auch in schwachen Konzentrationen in dem Sinne, dass eine verstärkte physiologische Wirkung dadurch erklärt werden konnte, allerdings auf Zusatz so konzentrierter Lösungen von indifferenten Narkotizis, wie sie wohl im Tierkörper niemals vorkommen können.

Wenn auch diese in Vitro ausgestellten Versuche keinen Aufschluss über die nähere Ursache des potenzierten Synergismus brachten, so muss doch auch weiter an die Möglichkeit gedacht werden, dass das Wesen der Potenzierung darin besteht, dass die gleichzeitig gereichten Gifte sich in ihrer Verteilung im Organismus irgendwie beeinflussen. Diese Annahme, welche die einfachste Erklärung des potenzierten Synergismus ermöglichen würde, ist aber, wie mir scheint, einer experimentellen Prüfung zugänglich, auf Grund folgenden Gedankenganges:

Wenn wir annehmen, dass die Wirkung eines Giftes A durch ein zweites Gift B dadurch verstärkt wird, dass A in erhöhtem Maasse in die Zelle einzudringen vermag (Änderung des Teilungskoeffizienten, Beschlagnahme weniger giftempfindlicher Elemente durch B usw.), so muss diese verstärkte Wirkung von A, einmal schon eingetreten, auch dann unverändert bestehen bleiben, wenn wir das Gift B aus dem Körper wieder entfernen oder unwirksam machen.

Ist aber die Ursache der verstärkten Wirkung von A nicht in einer Änderung der Giftverteilung, sondern etwa in einer Überempfindlichkeit der von zwei Seiten angegriffenen Zelle zu suchen, so muss die Wirkung der ja allein unterschwelligen Dosis von A sofort schwinden, wenn wir die Wirkung von B aufheben oder das Gift B rasch aus dem Körper eliminieren.

Nun hatte beim Physiologenkongress zu Groningen S. J. Meltzer [3]) zuerst seine Versuche mitgeteilt, nach welchen das $MgSO_4$ in un-

1) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 32 H. 5.

2) Münchener med. Wochenschr. 1911 Nr. 4.

3) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27 S. 634.

wirksamen Mengen die Wirkung von Äther in hohem Maasse verstärkt, so dass $^1/_{10}$ der üblichen Ätherkonzentration zur Narkose ausreicht. Diese Versuchsergebnisse erweckten in mir den Gedanken, die eben aufgeworfene Frage experimentell zu prüfen. Wir wissen, dass die Wirkung von Mg durch Injektion von $CaCl_2$ augenblicklich aufgehoben werden kann, und so konnte gefragt werden, wie gestaltet sich die Wirkung des indifferenten Narkotikums, wenn wir durch Calcium die Wirkung des $MgSO_4$ ausschalten?

Die folgenden Versuche sind dieser Frage gewidmet.

II. Versuche.

Die Kombination $MgSO_4$-Äther war natürlich für unsere Versuche unbrauchbar, nachdem die Ätherwirkung viel zu wenig beständig ist. — Es musste also zunächst gefragt werden, ob die potenzierende Wirkung von $MgSO_4$ sich auch auf andere, und zwar nicht flüchtige Narkotika der Fettreihe erstreckt. Obzwar dies von vornherein ziemlich wahrscheinlich war, musste die Frage doch experimentell geprüft und auch quantitativ der Grad der Potenzierung bestimmt werden. Als indifferentes Narkotikum wurde das Urethan gewählt. Die angegebene Dosis bezieht sich immer auf 1 kg Tier.

A. Versuche, welche die potenzierte Wirkung von Urethan durch $MgSO_4$ beweisen.

Nach Versuchen von Lindemann ruft 1,0 g Urethan subkutan noch schwache Narkose hervor, 0,75 g war hingegen völlig unwirksam.

Die oberste Grenze, welche wir in unseren Versuchen angewendet haben, war 0,5 g Urethan subkutan, welche noch keine Spur einer Narkose hervorrief. Die Beschreibung dieser Versuche (1—10), in welchen an den Tieren nicht die geringste Änderung zu beobachten war, unterlasse ich.

a) Ermittelung der sicher unwirksamen Dosis von $MgSO_4$ (intramuskulär).

Versuch 11.

18. September 1913. Kaninchen, 1500 g. $MgSO_4$ (25%ige Lösung) **0,48 g.** Nach 10 Min. schwache Narkose, reagiert wenig auf Reize. Nach 15 Min. unverändert, behält nicht die Rückenlage, cornealer Reflex erhalten, in 1 St. 50 Min. keine Vertiefung der Narkose eingetreten.

Versuch 12.

Kaninchen, 1430 g. $MgSO_4$ **0,48 g.** Nach 10 Min. ziemlich starke Narkose. Nach 15 Min. behält die Rückenlage, vermag nicht zu sitzen, nach 25 Min. Atmung wird etwas flach, cornealer Reflex erhalten, reagiert auf starke Reize. Erholung nach 1 St. 40 Min.

Versuch 13.

Kaninchen, 1350 g. $MgSO_4$ **0,25 g.** Keine Spur einer Wirkung eingetreten.

Versuch 14.

Kaninchen, 1100 g. $MgSO_4$ **0,3 g.** Von Narkose war nichts zu merken.

Versuch 15.

Kaninchen, 1300 g. $MgSO_4$ **0,4 g.** Das Tier bleibt völlig munter.

Versuch 16.

Kaninchen, 1700 g. $MgSO_4$ **0,4 g.** Keine Spur einer narkotischen Wirkung.

Versuch 17.

Kaninchen, 1600 g. $MgSO_4$ **0,45 g.** Schwache Narkose nach 10 Min., behält hockende Stellung während der ganzen Zeit. Reaktion auf Reize etwas geschwächt. Nach 1 St. völlig erholt.

Auf Grund dieser Versuche ist 0,4 g $MgSO_4$ pro Kilogramm Kaninchen die sicher unwirksame Dosis, während die minimal wirksame Dosis etwa 0,45 g beträgt.

b) Kombination von $MgSO_4$ (intramuskulär) und Urethan (subkutan).

Versuch 18.

Kaninchen, 1500 g. $MgSO_4$ 0,48 + Urethan 0,5 g. Nach 5 Min. tiefe Narkose, nach 10 Min. Exitus.

Versuch 19.

Kaninchen, 1900 g. $MgSO_4$ 0,45 + Urethan 0,3 g. Nach 5 Min. Narkose, nach 10 Min. cornealer Reflex erloschen, völlig tiefe Narkose. Erholung nach 3 St.

Versuch 20.

Kaninchen, 1750 g. $MgSO_4$ 0,48 + Urethan 0,2 g. Nach 10 Min. tiefe Narkose, nach 15 Min. Exitus.

Versuch 21.

Kaninchen, 1500 g. $MgSO_4$ 0,45 + Urethan 0,15 g. Narkose unvollkommen, cornealer Reflex erhalten, liegt am Bauch, behält nicht die Rückenlage.

Versuch 22.

Kaninchen, 1750 g. $MgSO_4$ 0,48 + Urethan 0,10 g. Nach 15 Min. tiefe Narkose, bleibt am Rücken liegen, nach 20 Min. cornealer Reflex völlig erloschen. Dauer dieser tiefen Narkose 40 Min. Nach 1 St. Erholung.

Wenn wir also die nahezu minimal wirksame Dosis $MgSO_4$ (0,45—0,48 g) einem Tier eingeben, so bewirkt noch 0,1 g Urethan, also $^1/_{10}$ der minimal wirksamen Dosis, völlig tiefe Narkose, 0,2 g Urethan aber führt zum Tode.

Die nächsten Versuche zeigen, wie hoch wir mit der Urethandosis aufsteigen müssen, um eine vollständige Narkose zu erzielen, falls die völlig unwirksame Dosis $MgSO_4$ (0,4 g) vorher gegeben wurde.

Versuch 23.

Kaninchen, 1300 g. $MgSO_4$ 0,4 + Urethan 0,2 g. Nach 15 Min. schwache Narkose, ruhig auf den Rücken gelegt, behält es die Lage. Parese der Extremitäten, cornealer Reflex erhalten.

Versuch 24.

Kaninchen, 1350 g. $MgSO_4$ 0,4 + Urethan 0,3 g. Narkose unvollständig, Tier etwas benommen, liegt am Bauch, cornealer Reflex gut erhalten.

Versuch 25.

Kaninchen, 1470 g. $MgSO_4$ 0,4 + Urethan 0,5 g. Nach 5 Min. Narkose in Seitenlage, nach 20 Min. cornealer Reflex fast völlig erloschen, nach 30 Min. tiefste Narkose ist durch stärkste Reize nicht zu erwecken.

Versuch 26.

Kaninchen, 1250 g. $MgSO_4$ 0,4 + Urethan 0,5 g. Nach 5 Min. Seitenlage ist durch Reize noch zu erwecken, nach 15 Min. tiefe Narkose, nach 20 Min. cornealer Reflex erloschen, vollkommen tiefe Narkose.

Bei einer unwirksamen $MgSO_4$-Dosis genügen also 0,5 g Urethan, das ist die Hälfte der minimal wirksamen Dosis, um tiefste Narkose herbeizuführen. Die Versuche zeigen also einen ziemlich stark potenzierten Synergismus von $MgSO_4$ und Urethan.

Nach diesen Vorversuchen konnte nun an die eigentlichen Versuche geschritten werden.

Als $MgSO_4$-Dosis wurde eine schwach narkotische Dosis von 0,5 g angewendet aus Urethan, eine völlig unwirksame Menge von 0,5 g pro Kilogramm. Anfangs wurde während des Versuches stets ein Kontrolltier mit nur 0,5 g Urethan injiziert; nachdem wir aber gesehen haben, dass diese Menge Urethan allein niemals auch nur die geringste Wirkung hatte, haben wir davon Abstand genommen.

Diese Versuche wurden alle so angestellt, dass zuerst das $MgSO_4$ intramuskulär injiziert wurde, dann haben wir nach etwa 20 Minuten das Urethan subkutan verabreicht. Nach Eintritt einer tiefen Narkose wurde 3%ige $CaCl_2$-Lösung in die Ohrvene eingespritzt, um die Mg-Wirkung aufzuheben.

Versuch 27.

Kaninchen, 1900 g. 10^h 52′: 0,5 g $MgSO_4$. 11^h 10′: 0,5 g Urethan. Völlig tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen. **11^h 30′: 9 ccm $CaCl_2$ i. v. (3%).** Während der Injektion bessert sich die Atmung und das Herz. Das Tier bleibt in tiefer Narkose liegen. 11^h 45′: tiefe Narkose. **Nochmals 9 ccm $CaCl_2$:** Narkose besteht unverändert. 12^h 15′: tiefe Narkose, bis 1^h 15′ unverändert tiefe Narkose. Nachmittags 4^h: vollkommen munter.

Versuch 28.

Kaninchen, 2600 g. 9^h 48′: 0,5 g Mg. 10^h 10′: 0,5 g Urethan. Nach 5 Min. tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen. **10^h 20′: 9,5 ccm $CaCl_2$ i. v.** Nach der Injektion geringe Besserung, indem der corneale Reflex schwach auszulösen ist. Das Tier liegt in tiefer Narkose. **10^h 35′: Nochmals 9 ccm $CaCl_2$-Lösung i. v.** Unverändert tiefe Narkose. 12^h 10′: Narkose beginnt zu schwinden. 1^h 15′: das Tier ist aus der Narkose erwacht.

Versuch 29.

Kaninchen, 1870 g. 10^h 50′: 0,6 g $MgSO_4$. 11^h 10′: 0,5 g Urethan. 11^h 20′: tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen, Atmung und Herztätigkeit sehr schlecht. **11^h 22′: 10 ccm $CaCl_2$-Lösung i. v.** Nach der Injektion Herz und Atmung verbessert, tiefe Narkose mit erloschenem cornealen Reflex. 12^h 30′: cornealer Reflex ist wiedergekehrt, auf starkes Kneifen hebt das Tier den Kopf. 1^h 30′: erwacht, noch etwas träge.

Es wäre unnütz, die vielen Versuche, die ich in ähnlicher Weise immer mit demselben Ergebnis ausgeführt habe, hier einzeln anzuführen; der Versuch ist so wenig zeitraubend und einfach, dass jeder denselben leicht wird ausführen können, um sich von dieser interessanten Tatsache selbst zu überzeugen.

Das Ergebnis eines Versuches habe ich photographisch aufgenommen und teile es in Fig. 1 mit.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass, wenn die Wirkung von Urethan durch $MgSO_4$ verstärkt wird, diese verstärkte Wirkung auch dann besteht, wenn wir die Wirkung des Mg durch $CaCl_2$ aufheben, wenn also das Urethan nur mehr allein seine Wirkung ausübt, und zwar in einer Menge, welche,

allein verabreicht, niemals eine Narkose hervorrufen kann.

Wollen wir dieses Versuchsergebnis subjektiv verwerten, so dürfen wir wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die verstärkende Wirkung des Mg darin besteht, dass das Urethan in reichlicherer Menge in die Zellen des Hirns eindringen konnte. Ist es aber einmal in grösserer Menge in die giftempfindlichen Elemente eingedrungen, so hat das Mg seine potenzierende Wirkung vollbracht, und es kann an der verstärkten Urethanwirkung nichts mehr geändert werden, wenn wir die Mg-Wirkung ausschalten.

Fig. 1.

Kaninchen A (weiss): Erhielt 0,5 g Urethan. — Kaninchen B (Mitte): Erhielt 0,6 g $MgSO_4$ + 9 ccm $CaCl_2$ (3 %). — Kaninchen C (Rückenlage): Erhielt 0,6 g $MgSO_4$ + 0,5 g Urethan + 9 ccm $CaCl_2$ (3 %).

Diese Annahme lässt sich aber experimentell in einfachster Weise prüfen.

Ist nämlich die Ursache der potenzierenden Mg-Wirkung tatsächlich die, dass sie die Urethanverteilung ändert, so müssen die mit Mg und Urethan narkotisierten Tiere durch $CaCl_2$ sofort erweckt werden, falls wir zuerst das Urethan eingeben und erst nach seiner Verteilung im Organismus das $MgSO_4$ injizieren. Dass dies in der Tat so ist, beweisen folgende Versuche:

Versuch 41.

Kaninchen, 2300 g. $11^h\ 30'$: 0,5 g Urethan. 12^h: 0,6 g $MgSO_4$. In 10 Min. tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Atmung schlecht. **$12^h\ 30'$: 10 ccm $CaCl_2$.** Nach beendeter Injektion erwacht das Tier momentan, setzt sich auf, und in einigen Minuten lässt es sich von einem normalen Tier nicht unterscheiden.

Versuch 42.

Kaninchen, 2300 g. 10 h 55′: 0,5 g Urethan. 11 h 25′: 0,6 g $MgSO_4$. In 10 Min. tiefste Narkose. **11 h 50′: 10 ccm $CaCl_2$.** Nach der Injektion fast völlige Erholung, hockende Stellung und führt spontane Bewegungen aus.

Versuch 43.

Kaninchen, 1800 g. 10 h 30′: 0,5 g Urethan. 10 h 55′: 0,5 g $MgSO_4$. In 10 Min. vollkommene Narkose. **11 h 10′: 9 ccm $CaCl_2$.** Nach der Injektion springt das Tier auf und benimmt sich ganz normal.

In Fig. 2 sehen wir zwei Kaninchen. Das eine in tiefer Narkose in Rückenlage, das andere hockend mit etwas paretischen Vorder-

Fig. 2.

beinen. Beide erhielten pro Kilogramm völlig gleiche Mengen $MgSO_4$ und Urethan. Das weisse Tier erhielt zuerst das Urethan, das dunkle Kaninchen zuerst das Magnesium. Beide fielen in Narkose, und beiden wurde dann $CaCl_2$ injiziert. Der Unterschied in der Wirkung ist auf dem Bilde recht deutlich zu sehen.

* * *

Gegen die eben gegebene Deutung der Versuche lässt sich aber ein Einwand machen. Wir haben nämlich stillschweigend vorausgesetzt, dass nach Ausschaltung der Mg-Wirkung nunmehr das Urethan allein zur Wirkung gelangt und nun die unwirksame Menge von 0,5 g Urethan eine tiefe Narkose unterhält. Wir haben aber noch keinen Beweis, dass diese Narkose eine reine Urethannarkose ist.

Es lässt sich ja denken, dass zwei Narkotika zusammenwirkend einen ganz anderen Angriffspunkt in der Zelle haben als jedes Nar-

kotikum für sich allein, und, falls die Zelle von diesem Punkt einmal angegriffen wurde, die Funktionsstörung bestehen bleibt, wenn wir das eine Narkotikum auch entfernen. Mit anderen Worten müssten wir, um uns Gewissheit zu verschaffen, dass es sich in der Tat um eine einfache Verschiebung der Urethanverteilung handelt, einen Beweis dafür haben, dass die nach $CaCl_2$ übriggebliebene Narkose in der Tat eine reine Urethanwirkung ist. Nun sind wir aber nicht in der Lage, die Wirkung des Urethans von jener anderer Narkotizis zu unterscheiden.

Wir kennen aber ein Narkotikum, das Chloralhydrat, dessen Wirkung von allen anderen mit Bestimmtheit sich unterscheiden lässt durch ein höchst charakteristisches Merkmal. Es dürfte allgemein bekannt sein, dass, wenn ein Tier durch Chloralhydrat in tiefste Narkose versetzt wird und mit bereits erloschenem cornealen Reflex bewusstlos daliegt und wir nun das Ohr des Tieres kneifen, so führt es, ohne aus der Narkose zu erwachen, reflektorisch die heftigsten Abwehrbewegungen aus. Diese Erscheinung, welche wir im folgenden kurzweg „Ohrreflex" nennen wollen, ist so charakteristisch, dass wir dadurch von 100 narkotisierten Tieren dasjenige mit Bestimmtheit herausfinden können, welches durch Chloralhydrat narkotisiert wurde.

Wenn wir also einem Tiere, nachdem wir ihm $MgSO_4$ gaben, eine völlig unwirksame Menge Chloralhydrat verabreichen und dem so narkotisierten Tiere $CaCl_2$ injizieren, so muss der für die Chloralnarkose charakteristische Ohrreflex wiederkehren. Nur in diesem Falle sind wir berechtigt, anzunehmen, dass die potenzierende Wirkung von Mg auf einer Änderung der Giftverteilung beruht.

Um dies zu untersuchen, musste zunächst die sicher unwirksame Dosis von Chloralhydrat ermittelt und dann gefragt werden, ob diese mit der schon bekannten unterschwelligen Dosis $MgSO_4$ (0,4 g) zu einer tiefen Narkose führt. Über diese Versuche berichte ich im folgenden:

Das Chloralhydrat wurde in 20%iger Lösung intravenös verabreicht. Die angegebenen Mengen beziehen sich auch hier auf 1 kg Kaninchen.

Versuch 44.

Kaninchen, 1350 g. Chloralhydrat 0,5 g. Einige Minuten nach der Injektion ist der Tod eingetreten.

Versuch 45.

Kaninchen, 1100 g. Chloralhydrat 0,36 g. Tiefe Narkose, cornealer Reflex sehr träge. Dauer der Narkose $2^1/_2$ St.

Versuch 46.

Kaninchen, 1320 g. Chloralhydrat 0,15 g. Schwache Narkose, cornealer Reflex gut erhalten. Nach 40 Min. wieder munter.

Versuch 47.

Kaninchen 1300 g. Chloralhydrat 0,10 g. Nach der Injektion läuft das Tier munter umher, von Narkose keine Spur, eher noch etwas Erregung.

Versuch 48.

Kaninchen, 1330 g. Chloralhydrat 0,10 g. Narkose tritt nicht ein, vollkommen normal, läuft herum.

Die vollkommen unwirksame Dosis Chloralhydrat beträgt also 0,10 g pro Kilogramm Kaninchen.

Im folgenden wurde die Zusammenwirkung von $MgSO_4$ und Chloralhydrat untersucht.

Versuch 49.

Kaninchen, 1300 g. $MgSO_4$ 0,4 g. 5 Min. später 0,1 g Chloralhydrat. Das Tier liegt ausgestreckt, behält die Rückenlage, auf starke Reize erhebt das Tier den Kopf, cornealer Reflex schwach erhalten, Ohrreflex stark vorhanden.

Versuch 50.

Kaninchen, 1600 g. $11^h\ 18'$: 0,5 g $MgSO_4$. Bis $11^h\ 35'$ keine Spur von Narkose. $11^h\ 35'$: 0,1 g Chloralhydrat. $11^h\ 40'$: tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex erhalten. $11^h\ 46'$: Atmung sehr schlecht, vollständige Narkose. 12^h: Exitus. Bis zum Tode Ohrreflex erhalten.

Versuch 51.

Kaninchen, 2000 g. $11^h\ 20'$: 0,4 g $MgSO_4$. Bis $11^h\ 40'$ keine Narkose eingetreten. $11^h\ 40'$: 0,1 g Chloralhydrat. $11^h\ 43'$: tiefste Narkose, cornealer Reflex erhalten, Ohrreflex sehr stark. $12^h\ 15'$ erwacht das Tier.

Aus diesen Versuchen sehen wir zunächst, dass zwischen Mg und Chloralhydrat ein potenzierter Synergismus stattfindet, und dann die weit interessantere Tatsache, dass während der tiefsten Mg-Chloralnarkose der für Chloral charakteristische Ohrreflex erhalten bleibt. Schon aus diesem dürften wir schliessen, dass wir es mit einer durch Mg vertieften Choralnarkose zu tun haben, nachdem doch die geringe Menge von 0,1 g Chloralhydrat, allein

verabreicht, weder Narkose noch das Erscheinen des Ohrreflexes bewirkt.

Sehen wir nun, wie sich die narkotisierten Tiere dem $CaCl_2$ gegenüber verhalten. Um dies zu entscheiden, wurde in Versuch 52 eine etwas grössere Mg-Dosis gewählt, um das Charakteristikum der Chloralnarkose zunächst zu verdecken, damit wir sehen, ob derselbe nach Ausschaltung der Mg-Wirkung wieder in Erscheinung tritt.

Versuch 52.

Kaninchen, 1430 g. 4^h 5′: 0,6 g $MgSO_4$. 4^h 20′: schwache Narkose. 4^h 21′: 0,1 g Chloralhydrat. 4^h 25′: tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex nicht vorhanden. **4^h 30′: $CaCl_2$-Lösung 9 ccm.** Narkose besteht unverändert, Ohrreflex nicht vorhanden. 4^h 40′: cornealer Reflex schwach auslösbar. **4^h 45′: weitere 3 ccm $CaCl_2$-Lösung.** Narkose besteht unverändert fort, Ohrreflex nicht eingetreten. 5^h 25′: beginnt zu erwachen.

Wir sahen nun mit Überraschung, dass der Ohrreflex nach $CaCl_2$-Injektion nicht wieder zum Vorschein kam. Wir wiederholten diesen Versuch öfters mit immer demselben Erfolg, bis dann Versuch 53 auf die richtige Spur leitete.

Versuch 53.

Kaninchen, 1250 g. 4^h 5′: 0,5 $MgSO_4$. Bis 4^h 45′ ganz schwach benommen. 4^h 46′: 0,1 g Chloralhydrat. Nach 3 Min. tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen. **5^h: 7 ccm $CaCl_2$.** Tiefe Narkose besteht unverändert, Ohrreflex sehr stark. **5^h 15′: weitere 7 ccm $CaCl_2$.** Narkose besteht weiter, Ohrreflex verschwunden.

In diesen Versuchen wurde, wie auch in allen Urethanversuchen, die $CaCl_2$-Dosis übertrieben hoch genommen, damit wir sicher seien, dass die Mg-Wirkung völlig ausgeschaltet wurde. Nun musste aber aus Versuch 53 der Verdacht geschöpft werden, dass $CaCl_2$, wenigstens in grosser Menge, die Überempfindlichkeit des Ohres aufhebt, und vielleicht ist dies die Ursache, dass in Versuch 52 überhaupt kein Ohrreflex auszulösen war, in Versuch 53 der Ohrreflex auf erneuerte Injektion von $CaCl_2$ wieder verschwand.

Dass $CaCl_2$ in der Tat dieses charakteristische Symptom der Chloralnarkose zum Schwinden bringt, zeigen die folgenden Versuche.

Versuch 54.

Kaninchen, 1350 g. 0,3 g Chloralhydrat. Tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex sehr stark. **5 ccm $CaCl_2$.** Ohrreflex sofort verschwunden und kehrt im Verlaufe von 1 St. nicht wieder.

Versuch 55.

Kaninchen, 1650 g. 0,25 g Chloralhydrat. Vollkommene Narkose, Ohrreflex sehr deutlich. **7 ccm $CaCl_2$.** Narkose unverändert, Ohrreflex sofort erloschen.

Nun wurde in den nächsten Versuchen weniger $CaCl_2$ gegeben, aber immer noch genügend, um die kleine Mg-Dosis zu antagnosieren.

Versuch 56.

Kaninchen, 1600 g. 11^h 20′: 0,5 g $MgSO_4$. Bis 11^h 35′ keine Narkose eingetreten. 11^h 35′: 0,1 g Chloralhydrat. Sofort danach tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex erhalten. 11^h 50′: **7 ccm $CaCl_2$-Lösung** [1]). Narkose etwas geschwunden, indem der corneale Reflex schwach auslösbar ist, Ohrreflex sehr stark. 12′: tiefe Narkose mit erhaltenem Ohrreflex. 12^h 10′: unverändert tiefe Narkose und sehr kräftiger Ohrreflex. 12^h 50′: Erwachen.

Versuch 57.

Kaninchen, 2000 g. 11^h 30′: 0,6 g $MgSO_4$. 11^h 40′: schwache Narkose, cornealer Reflex erhalten. 11^h 41′: 0,1 g Chloralhydrat. Tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex nicht auslösbar, schlechte Atmung und Herztätigkeit. 11^h 46′: **7 ccm $CaCl_2$.** Atmung, Herz gebessert, es besteht tiefste Narkose ohne cornealen Reflex. Ohrreflex sofort nach der $CaCl_2$-Injektion auslösbar. Narkose besteht noch 2 St. lang, Ohrreflex sehr stark.

Obzwar die Versuche schon ohne $CaCl_2$ deutlich zeigten, dass die kombinierte Mg-Chloralnarkose dem Wesen nach eine vertiefte Chloralnarkose ist (Versuch 49, 50, 51), so können wir doch die Ergebnisse der Versuche mit $CaCl_2$ nicht als überzeugend ansehen, wegen jener störenden Wirkung grösserer $CaCl_2$-Mengen, welche das Charakteristikum der Chloralwirkung verdeckt. Allerdings zeigen die Versuche 56 und 57, dass nach mässiger $CaCl_2$-Dosis eine reine Chloralnarkose übrigbleibt, aber doch musste versucht werden, diese für unsere Frage so wichtige Beweisführung auf andere Art durchzuführen.

---

1) Bemerkenswert ist, dass in diesem und dem nächsten Versuch durch 7 ccm $CaCl_2$-Lösung der Ohrreflex nicht gehemmt wurde, während in den Versuchen, wo nur Chloralhydrat gegeben wurde, derselbe nach 5 resp. 7 ccm $CaCl_2$-Lösung geschwunden ist. Es scheint, dass das Magnesium einen Teil des Kalkes in Beschlag nahm, der freigebliebene Teil aber nicht ausreichte, um den Ohrreflex zu hemmen. Jedenfalls erfordert dieser Punkt noch Aufklärung, denn vielleicht gelangen wir dadurch zu einer genaueren Kenntnis über das Wesen des Mg-Ca-Antagonismus.

Während ich selbst mit diesen Versuchen beschäftigt war, hatte ich einen meiner Mitarbeiter, Herrn Stephan Hamburger, veranlasst, die für Mg und Urethan bereits festgestellten Tatsachen für die Kombination Äther-Morphin zu prüfen. Über das Ergebnis dieser Versuche wird in der folgenden Mitteilung berichtet werden. Es sei aber hier vorweggenommen, dass im Laufe dieser Arbeit sich herausgestellt hat, dass der Äther zur Untersuchung der uns beschäftigenden Frage mindestens so gut taugt als das $MgSO_4$. Wenn wir nämlich ein Tier in eine schwache Ätherkonzentration bringen und selbst nach 1 Stunde daraus entfernen, so schwindet die eingetretene Narkose im Verlaufe von 3—4 Minuten ebenso vollständig, als wenn wir ein Mg-Tier mit $CaCl_2$ erwecken.

Diese Tatsache ermöglichte, die in den eben mitgeteilten Versuchen nur unvollkommen gelöste Frage zur definitiven Entscheidung zu bringen.

Die jetzt zu beschreibenden Versuche sind in ihrer Durchführung so einfach, gelingen mit so einer Bestimmtheit und sind so demonstrativ, dass ich sie als Vorlesungsexperiment wärmstens empfehle.

Die Versuche werden am besten folgendermaassen angestellt: Zwei Tiere von nicht ganz gleichem Gewicht (Differenz 200—300 g) werden gleichzeitig unter eine Glocke gebracht und durch die Glocke wird mittels Luftstrom durch einen verstellbaren Dreiweghahn[1]) Ätherdampf geleitet, bis das Tier von geringerem Gewicht bereits narkotisiert ist. Das Tier von grösserem Gewicht ebenfalls, aber etwas schwächer narkotisiert (dies beweist den Synergismus a fortiori), wird nun herausgenommen und in die Ohrvene 0,1 g Chloralhydrat rasch injiziert und wieder unter die Glocke gelegt. Nun kann man 5—10 Minuten die Tiere weiter noch in den Ätherdämpfen lassen, worauf beide Tiere an die Luft gebracht werden. Das Tier von geringerem Gewicht erholt sich in 5—6 Minuten so vollständig, dass es ganz munter herumläuft, das andere Tier liegt in tiefster Narkose. Nach Herausnahme dieses Tieres finden wir meistens (wenn nämlich die Ätherkonzentration hoch genug war), dass kein Ohrreflex vorhanden ist. Nach einigen Minuten aber, zu einer Zeit, da der Äther aus dem Körper verschwunden ist (was uns das zweite Tier anzeigt),

1) Wir benutzten hierzu den Hans Meyer'schen Narkosehahn, geliefert durch den Universitäts-Mechaniker L. Castagna, Wien, Physiol. Institut.

stellt sich der Reflex prompt ein, und das Tier liegt nun 30—40 Minuten lang in tiefer, reiner Chloralnarkose. Ein drittes Tier wird zu Beginn des Versuches mit 0,1 g Chloral pro Kilogramm injiziert, um zu zeigen, dass diese Menge Chloral ohne vorherige Ätherisierung keine Spur einer Narkose verursacht.

Im folgenden teile ich einige Versuche in extenso mit:

Versuch 58.

Kaninchen A, 1600 g.	Kaninchen B, 1200 g.
10^h 55′: beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11^h 25′: unvollkommene Narkose.	11^h 15′: tiefe Narkose.
11^h 25′: erhält 0,1 g Chloralhydrat.	11^h 25′: „ „
11^h 28′: tiefe Narkose.	11^h 28′: „ „
11^h 40′: beide Tiere an die Luft gebracht.	
11^h 46′: tiefe Narkose, Ohrreflex sehr stark.	11^h 46′: fast vollkommen erwacht, etwas taumelnder Gang.
11^h 50′: tiefe Narkose, Rückenlage, Ohrreflex sehr stark.	11^h 50′: vollkommen normal.
12^h 20′: behält nicht mehr die Rückenlage.	
12^h 30′: erwacht.	

Versuch 59.

Kaninchen A, 1650 g.	Kaninchen B, 1400 g.
4^h 30′: beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
4^h 35′: schwache Narkose.	4^h 35′: schwache Narkose.
4^h 40′: tiefe Narkose.	4^h 40′: tiefe Narkose.
4^h 43′: cornealer Reflex erloschen.	4^h 43′: cornealer Reflex erloschen.
4^h 45′: 0,1 g Chloralhydrat.	
4^h 47′: zurück in den Äther.	
4^h 52′: tiefste Narkose, flache Atmung.	4^h 52′: tiefe Narkose.
4^h 52′: beide Tiere an die Luft gebracht.	
4^h 54′: tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen, Ohrreflex sehr lebhaft.	4^h 54′: das Tier setzt sich auf, behält nicht die Rückenlage.
5^h 2′: cornealer Reflex schwach auslösbar, Ohrreflex sehr stark.	5^h 2′: vollkommen normal.
5^h 30′: immer noch in Narkose, Ohrreflex ausgesprochen.	
6^h: Erwachen.	

Versuch 60.

Kaninchen A, 1940 g.	Kaninchen B, 1550 g.
4^h 5′: beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
4^h 18′: mittelstarke Narkose, cornealer Reflex gut erhalten.	4^h 18′: vollkommene Narkose, cornealer Reflex erloschen.
4^h 18′: 0,1 g Chloralhydrat.	
4^h 19′: zurück in den Äther.	
4^h 21′: tiefste Narkose.	4^h 21′: tiefste Narkose.
4^h 30′: beide Tiere an die Luft gebracht.	
4^h 32′: tiefe Narkose, cornealer Reflex sehr schwach, Ohrreflex stark.	4^h 32′: setzt sich auf.
4^h 45′: Zustand unverändert.	4^h 35′: vollkommen munter.
5^h: beginnt zu erwachen, behält nicht mehr die Rückenlage.	

Sämtliche Versuche führten also zu dem eindeutigen Ergebnis, dass jene geheimnisvolle Verstärkung der Wirkung eines Giftes durch ein zweites darauf beruht, dass das verstärkende Gift die Fähigkeit besitzt, die Verteilung des anderen im Organismus derart zu verändern, dass jetzt mehr davon in die Zellen eindringen kann, als sonst seiner Menge entsprechend eingedrungen wäre. Hat die verstärkende Substanz diese Änderung einmal vollbracht, so kann sie selbst austreten, ohne dass die einmal verstärkte Wirkung ihres Synergisten abnehmen würde.

Dieser Mechanismus des potenzierten Synergismus liess sich bisher für die Kombinationen Mg-Urethan, Mg-Choralhydrat, Äther-Chloralhydrat und Äther-Morphin (s. nächste Mitteilung) feststellen, und so scheint es die Regel zu sein.

Wenn wir uns nun darüber Gedanken machen, was die nähere Ursache der veränderten Giftverteilung ist, so stehen wir mehreren Möglichkeiten gegenüber. Es könnte zunächst daran gedacht werden, dass der Teilungskoeffizient eines Narkotikums durch ein anderes im Organismus geändert wird, wie sich die Sache zuerst Führer vorgestellt hat. Es könnte auch angenommen werden, dass die Permeabilität der Zellen — diese unbekannte, aber sicher variable Grösse — eine Veränderung erfährt. Eine dritte Möglichkeit wäre, dass jenes Gift, welches die Potenzierung zustande bringt, einen Teil nicht giftempfindlicher Elemente teilweise besetzt und dadurch dem anderen Gifte ermöglicht, in grösserer Menge in die giftempfindlichen Zellen einzudringen, wissen wir doch, dass selbst das Depotfett mit

den Hirnzellen in Konkurrenz tritt und einen Teil des Narkotikums vom Hirn abzulenken vermag [1]).

Mag es aber sein wie immer, das eine glauben wir aus unseren Versuchen mit grösster Wahrscheinlichkeit schliessen zu dürfen, dass das Wesen des potenzierten Synergismus in einer geänderten Giftverteilung liegt.

Zusammenfassung.

1. Um über das Wesen potenziert synergetischer Arzneiwirkungen Aufschluss zu gewinnen, wurde geprüft, ob eine durch zwei in unterschwelliger Dosis verabreichten Narkotika erzielte Narkose auch dann fortbesteht, wenn wir das eine Narkotikum ausschalten.

Nachdem ein potenzierter Synergismus zwischen $MgSO_4$ und Urethan nachgewiesen wurde, konnte gezeigt werden, dass eine Mg-Urethannarkose auch dann unverändert fortbesteht, wenn wir die Mg-Wirkung durch $CaCl_2$ ausschalten, also nur mehr eine so geringe Urethandosis zur Wirkung gelangt, welche, allein verabreicht, niemals eine Narkose herbeiführen kann.

Aus diesem Ergebnis wurde der Schluss gezogen, dass die potenzierende Wirkung des Mg darauf beruht, dass sie die Verteilung des Urethans im Organismus derart ändert, dass mehr Urethan in die giftempfindlichen Elemente gelangt als in der Norm.

2. Diese Schlussfolgerung fand ihre Bestätigung in der Tatsache, dass die mit Mg + Urethan narkotisierten Tiere durch $CaCl_2$ sofort erweckt werden, falls das Mg zu einer Zeit verabreicht wird, in der das Urethan seinen Platz im Organismus bereits eingenommen hat.

3. Um zu sehen, ob nach Ausschaltung der Mg-Wirkung in der Tat sein Synergist nur mehr allein zur Wirkung gelangt, wurde statt Urethan Chloralhydrat in unwirksamer Menge verabreicht, da die Chloralnarkose durch den sogenannten „Ohrreflex“ sich von allen anderen Narkosen unterscheidet.

Nachdem ein potenzierter Synergismus auch zwischen Mg und Chloralhydrat nachgewiesen werden konnte, stellte sich heraus, dass die Kombination Mg-Chloralhydrat zur Prüfung dieser Frage nicht

---

1) G. Mansfeld, Inanition und Narkose. Arch. internat. de Pharmac. et Therapie t. 15. (Festschrift für C. Binz.)

besonders geeignet ist, nachdem grössere Mengen $CaCl_2$ das Charakteristikum der Chloralnarkose merkwürdigerweise hemmen.

Die Frage konnte jedoch mit der Kombination Äther-Chloralhydrat in dem Sinne definitiv gelöst werden, dass die nach Abdunstung des Äthers bestehende Narkose in der Tat als reine Chloralnarkose angesprochen werden muss, gekennzeichnet durch jenes Charakteristikum, welches die Wirkung des Chlorals von allen anderen Narkosen deutlich unterscheiden lässt.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Über das Wesen synergetischer Arzneiwirkungen.

II. Mitteilung.

Von

cand. med. **Stephan Hamburger.**

In der vorstehenden Arbeit wurde gezeigt, dass eine durch $MgSO_4$ vertiefte Urethannarkose auch dann unverändert in ihrer Tiefe bestehen bleibt, wenn wir die $MgSO_4$-Wirkung mit $CaCl_2$ aufheben. Dasselbe liess sich auch für das Chloralhydrat feststellen. Aus diesen Versuchen musste der Schluss gezogen werden, dass das $MgSO_4$ die Verteilung seines Synergisten im Organismus in einer Weise ändert, derzufolge dieser auch in völlig unwirksamer Menge eine tiefe Narkose herbeizuführen vermag. Es frug sich weiter, ob diese Eigenschaft nur dem $MgSO_4$ eigen ist, oder ob auch andere Narkotika, insbesondere diejenigen der Fettreihe, ihre potenzierende Wirkung in gleicher Weise vollbringen. Um dies zu erfahren, hatte ich die Aufgabe, die Kombination Äther-Morphin diesbezüglich zu untersuchen.

Die Frage, welche ich durch das Experiment zu lösen hatte, war folgende: Wenn ich einem mit Äther schwach narkotisierten Tier eine unwirksame Menge Morphin gebe und das so narkotisierte Tier nun aus der Ätheratmosphäre entferne, bleibt das Tier nach Abdampfung des Äthers in tiefer Narkose oder nicht?

Um diese Frage zu lösen, hatte ich zu jedem Versuch drei Tiere (A, B, C) verwendet.

C (Kontrolltier) bekam eine nicht narkotisierende Dosis Morphin.

A und B wurden mit Äther gleich stark narkotisiert, und, als dies erreicht war, wurde dem Tier A dieselbe Morphindosis injiziert als dem Kontrolltier C.

Nach einer gewissen Zeit wurden die Tiere A und B aus der Ätheratmosphäre entfernt. Die rasche Ausscheidung des Äthers war am baldigen Erwachen von Kaninchen B zu erkennen, und nun konnte aus dem Vergleich von A und C erkannt werden, ob die unwirksame Morphindosis durch den Äther dauernd verstärkt wurde.

Die Einzelheiten der Versuche und das Ergebnis ist aus den folgenden Protokollen ersichtlich.

Die Dosis ist pro Kilogramm angegeben. Verabreicht wurde das salzsaure Morphin stets intramuskulär.

Versuch I. 8. Januar 1914.

Kaninchen C, 1200 g. 11^h 15′: 0,033 g Morphin.

Kaninchen A, 1150 g.	Kaninchen B, 1200 g.
11^h 15′: 0,03 g Morphin.	
11^h 18′: beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11^h 23′: schwache Narkose.	11^h 23′: schwache Narkose.
11^h 34′: völlige Narkose.	11^h 34′: völlige Narkose.
11^h 35′: beide Tiere an die Luft gebracht.	
11^h 42′: tiefste Narkose, cornealer Reflex erloschen.	12^h 42′: cornealer Reflex auslösbar.
11^h 45′: tiefe Narkose, Atmung 8 pro Minute, cornealer Reflex sehr schwach.	11^h 45′: setzt sich auf.
12′: liegt am Rücken in tiefer Narkose.	11^h 48′: völlig munter.
12^h 30′: reagiert auf starke Reize schwach.	Kaninchen C.
1^h: Narkose fast geschwunden.	Von Narkose keine Spur zu bemerken, das Tier geht herum, ist ganz munter. Die einzige Wirkung ist eine Verlangsamung der Atmung: 16—24 pro Minute.

Versuch II. 2. Februar 1914.

Kaninchen C, 1000 g. 11^h 8′: 0,04 g Morphin.

Kaninchen A, 1000 g.	Kaninchen B, 1000 g.
11^h: beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11^h 8′: mittelstarke Narkose.	11^h 8′: mittelstarke Narkose.
11^h 8′: 0,04 g Morphin.	
11^h 15′: tiefste Narkose, Atmung 5 pro Minute.	11^h 15′: Narkose, Atmung 60 pro Minute.
11^h 20′: beide Tiere an die Luft gebracht.	
11^h 30′: tiefste Narkose, Atmung 5 pro Minute, cornealer Reflex erloschen.	11^h 25′: Narkose schwindet, cornealer Reflex vorhanden, reagiert auf Reize.
11^h 50′: cornealer Reflex wiedergekehrt, liegt völlig bewusstlos, keine Reaktion auf Reize.	11^h 30′: völlig erholt.
12^h 20′: auf starke Reize hebt es den Kopf.	Kaninchen C.
12^h 30′: behält hockende Stellung, ist noch sehr benommen, Extremitäten paretisch.	Geht die ganze Zeit herum, für Reize etwas abgestumpft, zieht beim Gehen die Hinterbeine nach.
1^h: erholt.	12^h 30′: völlig normal.

Versuch III. 4. Februar 1914.

Kaninchen C, 1200 g. 11^h 35′: 0,058 g Morphin.

Kaninchen A, 1200 g.	Kaninchen B, 1100 g.
11^h 25′: beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11^h 35′: tiefe Narkose.	11^h 35′: tiefe Narkose.
11^h 35′: 0,058 g Morphin.	
11^h 45′: tiefste Narkose, Atmung 28 pro Minute.	11′ 45′: tiefe Narkose, Atmung 70 pro Minute.
11^h 50′: beide Tiere an die Luft gebracht.	
12^h 5′: tiefste Narkose, Atmung 6 pro Minute, cornealer Reflex erloschen.	12^h: cornealer Reflex wiedergekehrt.
12^h 15′: vollkommen tiefe Narkose.	12^h 5′: völlig erholt.
12^h 45′: unverändert tiefe Narkose, Atmung 8 pro Minute.	Kaninchen C.
1^h: tiefste Narkose.	11^h 50′: etwas benommen, Hinterbeine paretisch.
4^h: Exitus.	12^h 15′: Reflexe gesteigert, Atmung 18 pro Minute.
	1^h: fast völlig erholt, noch etwas benommen.

Versuch IV. 16. Februar 1914.

Kaninchen C, 1300 g. 11^h 27′: 0,038 g Morphin.

Kaninchen A, 1300 g.	Kaninchen B, 1200 g.
11^h 20′: beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11^h 27′: schwache Narkose.	11^h 27′: schwache Narkose.
11^h 27′: 0,038 g Morphin.	
11^h 37′: tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen.	11^h 37′: tiefe Narkose, cornealer Reflex schwach vorhanden.
11^h 40′: beide Tiere an die Luft gebracht.	
11^h 55′: tiefe Narkose.	11^h 50′: noch ein wenig benommen, hammelnder Gang.
12^h 5′: liegt vollkommen bewusstlos, Atmung 7 pro Minute.	11^h 35′: völlig erholt.
12^h 20′: Narkose, cornealer Reflex wiedergekehrt.	Kaninchen C.
12^h 50′: Zustand etwas gebessert.	Das Tier ist die ganze Zeit munter, die Hinterbeine etwas paretisch, Atmung verlangsamt.
1^h 30′: behält nicht mehr die Rückenlage.	

Versuch V. 23. Februar 1914.

Kaninchen C, 1200 g. 11^h 18′: 0,033 g Morphin.

Kaninchen A, 1200 g.	Kaninchen B, 1200 g.
10^h 52′: beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11^h 18′: ganz schwache Narkose.	11^h 18′: schwache Narkose.
11^h 18′: 0,033 g Morphin.	
11^h 38′: tiefe Narkose.	11^h 38′: schwache Narkose.
11^h 48′: tiefe Narkose, Atmung sehr schlecht.	11^h 48′: schwache Narkose.

11^h 50′: beide Tiere an die Luft gebracht.

11^h 55′: tiefe Narkose, Atmung 9 pro Minute.	11^h 55′: vollkommen munter.
12^h: vollkommen tiefe Narkose.	
12^h 30′: cornealer Reflex wiedergekehrt, noch völlig bewusstlos.	Kaninchen C. Das Tier ist die ganze Zeit munter, geht herum, mit etwas paretischen Hinterbeinen.
1^h 40′: Narkose vorbei, Extremitäten etwas paretisch.	

Aus allen fünf Versuchen geht hervor, dass die Morphinwirkung durch Äther sehr verstärkt wurde, und dass die Tiere durch eine nichtnarkotische Dosis Morphin auch dann noch in tiefer Narkose verbleiben, wenn der Äther schon längst aus dem Körper ausgeschieden wird.

Nun ist aber gegen diese Versuche der Einwand möglich, dass infolge der durch die Morphinwirkung eingetretenen schlechten Atmung der Äther viel langsamer ausgeschieden wird als beim Kontrolltier B, welches ja Morphin nicht erhielt.

Um diesen Einwand zu prüfen, wurde im folgenden Versuch ein Tier mit Trachealkanüle der Äther-Morphinwirkung ausgesetzt und nach Herausnahme aus dem Äther sofort an den Meyer'schen Respirationsapparat angeschlossen, und durch starke künstliche Ventilation wurde dafür gesorgt, dass der Äther aus dem Organismus geschafft wurde.

Versuch VI. 12. März 1914.

Kaninchen C, 1200 g. 11^h 55′: 0,033 g Morphin.

Kaninchen A, 1200 g. Mit Trachealkanüle versehen.	Kaninchen B, 1200 g.
11^h 45′: beide Tiere unter die Glocke gebracht.	
11^h 50′: schwache Narkose.	11^h 50′: schwache Narkose.
11^h 53′: tiefe Narkose.	11^h 53′: tiefe Narkose.
11^h 55′: 0,033 g Morphin.	
12^h 5′: tiefste Narkose.	12^h 5′: tiefe Narkose.
12^h 10′: beide Tiere an die Luft gebracht.	
Von 12^h 10′ bis 12^h 17′: kräftige künstliche Ventilation (50 pro Minute).	12^h 15′: Tier völlig munter.
12^h 17′: tiefe Narkose.	Kaninchen C. Keine Spur von Narkose eingetreten, Atmung verlangsamt, Hinterbeine etwas paretisch.
12^h 25′: tiefe Narkose, cornealer Reflex erloschen.	
12^h 50′: Narkose besteht noch, cornealer Reflex wiedergekehrt.	
1^h 30′: behält schon hockende Stellung, noch schwach narkotisch.	

Wir sehen also, dass trotz künstlicher Ventilation das Tier aus der Narkose nicht erwacht ist, und so müssen wir daran festhalten, dass in der Tat das Morphin allein die Narkose unterhält.

Nachdem das Ergebnis dieser Versuche völlig identisch ist mit jenem, welches in der vorstehenden Arbeit mitgeteilt wurde, so muss auch der nämliche Schluss gezogen werden: Die verstärkende Ätherwirkung beruht darauf, dass die Morphinverteilung im Organismus durch den Äther derart beeinflusst wird, dass eine unterschwellige Dosis genügt, um allein volle Narkose herbeizuführen.

Wenn diese Schlussfolgerung richtig ist, so darf die Morphinwirkung nicht verstärkt werden, wenn wir den Äther dann erst wirken lassen, wenn das Morphin schon längere Zeit im Organismus verweilt hat, sich also bereits im Organismus verteilt hat.

Dass dies in der Tat so ist, zeigen die folgenden Versuche:

Versuch VII. 24. Februar 1914.

Kaninchen C, 1150 g. $10^h\ 40'$: 0,033 g Morphin.

Kaninchen A, 1200 g.	Kaninchen B, 1200 g.
$10^h\ 40'$: 0,033 g Morphin.	
$10^h\ 55'$: gar keine sichtbare Wirkung.	
$11^h\ 5'$: vollkommen munter.	

$11^h\ 10'$: beide Tiere unter die Glocke gebracht.

$11^h\ 20'$: Narkose.	$11^h\ 20'$: keine Narkose.
$11^h\ 30'$: tiefe Narkose, Atmung 4—5 pro Minute.	$11^h\ 30'$: unvollständige Narkose.
$11^h\ 35'$: cornealer Reflex sehr schwach.	

$11^h\ 40'$: beide Tiere an die Luft gebracht.

$11^h\ 45'$: cornealer Reflex prompt auslösbar, behält die Rückenlage.	$11^h\ 45'$: völlig normal.
12^h: setzt sich auf, macht auf Reizung Fluchtbewegungen, Hinterbeine etwas paretisch.	Kaninchen C. Geht die ganze Zeit herum, Hinterbeine etwas paretisch, sonst keine Symptome.

Versuch VIII. 25. Februar 1914.

Kaninchen C, 1100 g. $11^h\ 35'$: 0,033 g Morphin.

Kaninchen A, 1200 g.	Kaninchen B, 1100 g.
$11^h\ 35'$: 0,033 g Morphin.	
$12^h\ 5'$: Hinterbeine etwas paretisch, sonst normal.	

12^h 5′: beide Tiere unter die Glocke gebracht.

12^h 15′: schwache Narkose.	12^h 15′: munter.
12^h 25′: Narkose, Atmung langsam.	12^h 25′: schwache Narkose.

12^h 35′: beide Tiere an die Luft gebracht.

12^h 40′: Narkose.	12^h 40′: völlig munter.
12^h 45′: setzt sich spontan auf.	
12^h 50′: völlig normal, wie vor der Ätherisierung.	Kaninchen C. Hinterbeine etwas paretisch, sonst völlig normal.

Wenn wir also nach der Morphininjektion 30 Minuten warten und dann erst den Äther einführen, so sehen wir, dass eine unterschwellige Ätherdosis das Tier in Narkose versetzt. Diese Narkose beruht aber keineswegs darauf, dass die Morphinwirkung eine Verstärkung erfuhr[1]); denn sobald wir den Äther verdampfen lassen, so wacht das Tier bald auf und gleicht jenem Tier, welches dieselbe geringe Morphindosis allein erhielt.

Wir sehen also auch durch diese Versuche die Annahme gerechtfertigt, dass der potenzierte Synergismus von Arzneien in einer Änderung der Giftverteilung ihre Ursache findet.

1) Es ist möglich, dass die Narkose nur infolge einer Addition zustande kommt; es ist aber auch nicht ausgeschlossen, dass hier das Morphin die Wirkung des Äthers verstärkt. Dies lässt sich durch diese Versuche nicht entscheiden, weil doch die Ätherwirkung, wenn sie auch eventuell verstärkt war, wegen der Flüchtigkeit des Äthers bald schwindet, wenn wir die Tiere an die frische Luft bringen.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus.

I. Mitteilung.

Von

G. Mansfeld und **Alexius Lukács**, Assistenzarzt der II. med. Klinik.

Es kann heute nicht mehr daran gezweifelt werden, dass mindestens gewisse quergestreifte Muskeln unter gewissen Bedingungen in einem Zustand tonischer Erregung sich befinden. Der erste, der dies nachgewiesen hat, war Brondgeest[1]), der auch als Begründer der Lehre des Reflextonus anzusehen ist. Seit seinen klassischen Untersuchungen gelang es vielen Forschern, an Kalt- und Warmblütern die tonische Verkürzung von quergestreiften Muskeln einwandfrei nachzuweisen, und nicht gering ist die Zahl jener klinischen Beobachtungen, welche auf pathologische Veränderungen des Muskeltonus sich beziehen.

Von Anfang an musste angenommen werden, dass die dauernde Verkürzung tonisch innervierter Muskelgruppen von chemischen und energetischen Veränderungen im Muskel begleitet wird; glaubten wir doch bis vor kurzem, dass jede Verkürzung, d. i. Arbeitsleistung der quergestreiften Muskeln auf Kosten von chemischer Energie — meistens infolge von Verbrennungen, nur selten durch Spaltungsprozesse — zustande kommt. Der dauernde Einfluss des Nervensystems auf den Stoffwechsel ruhender Muskeln, den Zuntz als erster direkt nachweisen konnte, wird als chemischer Muskeltonus bezeichnet.

Die Erfahrungen aber, welche zuerst von Bethe an dauernd verkürzten, also tonisch innervierten glatten Muskeln gemacht wurden, blieben nicht ohne Einfluss auf die Physiologie der quergestreiften Muskeln.

1) Over den tonus der willekeurige spieren. Dissertation. Utrecht 1860.

Bethe und Parnass[1]) gelang der Nachweis, dass die dauernde Kontraktion glatter Muskeln ohne messbarem Stoffverbrauch einhergeht und eine Steigerung der Oxydationen dann erst wahrzunehmen ist, wenn der Muskel aus einem Zustand in den anderen übergeht.

Dass auch der quergestreifte Muskel eines Zustandes „statischer Ruheverkürzung" fähig ist, wissen wir erst seit der grundlegenden Untersuchung von H. Meyer und A. Fröhlich[2]). Es ist diesen Forschern gelungen, nachzuweisen, dass in den dauernd verkürzten Muskeln tetanusvergifteter Katzen der Stoffwechsel abnorm gering ist — es findet sogar in ihnen Anhäufung von Glykogen statt —, und dass in ihnen kein Muskelton und auch keine Aktionsströme nachzuweisen sind. Diese Beobachtungen stimmen völlig mit jener Anschauung Pauli's[3]) überein, nach welcher die Verkürzung des Muskels Ausdruck der Fibrillenquellung ist, verursacht durch Säurebildung.

Wir erfuhren aus diesen Untersuchungen, dass eine dauernde Verkürzung quergestreifter Muskeln bestehen kann ohne Umwandlung chemischer Energie, und so ist die Frage gerechtfertigt, ob der zweifellos erwiesene mechanische Tonus quergestreifter Muskeln mit einem gesteigerten Stoffwechsel dieser Muskeln verknüpft ist. Es liesse sich ja denken, dass der Tonus der Muskeln einfach eine statische Ruheverkürzung darstellt, und dass ein chemischer Muskeltonus überhaupt nicht existiert.

Die Aufwerfung dieser Frage — welche vor den Untersuchungen von H. Meyer und Fröhlich wohl als widersinnig bezeichnet worden wäre — ist heute nicht nur berechtigt, sondern eine zwingende Notwendigkeit. Dies geht daraus hervor, dass die Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus sich einander völlig widersprechen.

Der erste, der den Einfluss des Nervensystems auf den Stoffwechsel ruhender Muskeln untersucht hatte, war N. Zuntz[4]). Er hatte zunächst durch Blutgasuntersuchungen in drei Versuchen am Hunde nachweisen können, dass der O_2-Verbrauch und die CO_2-Produktion ruhender Muskeln bedeutend herabsinkt, wenn man den Nerven des Muskels durchtrennt. Noch auf eine andere Weise

1) Pflüger's Arch. Bd. 142 S. 291 und Bd. 134 S. 441.
2) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 26 S. 269.
3) Pauli, Kolloidchemie der Muskelkontraktion. Dresden u. Leipzig 1912.
4) Berliner klin. Wochenschr. 1878 S. 141.

gelang es Zuntz[1]), den chemischen Muskeltonus nachzuweisen. Er bestimmte den O_2-Verbrauch und die CO_2-Produktion von Kaninchen, welche in völliger Ruhe waren, und vergiftete sie dann mit Curare. Es ergab sich durch die Ausschaltung der Muskeln eine Herabsetzung des Ruhestoffwechsels um etwa 50 %. Pflüger[2]) kam durch ähnliche Untersuchungen zu demselben Ergebnis, er berechnete eine Verminderung des Ruhestoffwechsels um 36 % infolge der Curarevergiftung.

Ein völlig entgegengesetztes Resultat brachte der am Hunde ausgeführte Versuch von O. Frank und v. Gebhard[3]). Es zeigte sich nur eine sehr geringe Abnahme der CO_2-Produktion bei dem curarisierten Tiere gegenüber dem unvergifteten. In einer Reihe sorgfältig durchgeführter Versuche wurde die Frage von O. Frank und Fr. Voit[4]) untersucht. Sie bestimmten die stündliche CO_2-Produktion von Hunden, welche in völliger Ruhe lagen, und von denselben Tieren, nachdem sie Curare erhielten. Das Ergebnis dieser Versuche war völlig eindeutig. Es stellte sich heraus, dass die CO_2-Produktion keine Spur geringer ist nach der Curarisierung als in der Norm. Eine Verminderung des Stoffwechsels war nur dann zu beobachten, wenn so grosse Curaremengen eingeführt wurden, dass eine Vasomotorenlähmung eingetreten ist.

Diese Versuche von Frank und Voit wurden in neuester Zeit von F. Tangl[5]) in vollem Umfang bestätigt, und zwar nicht nur am Hunde, sondern auch am Kaninchen, indem er nicht nur die CO_2-Produktion, sondern auch den O_2-Verbrauch der Tiere bestimmt hat. Die entgegengesetzten Ergebnisse von Pflüger und Zuntz scheinen durch übergrosse Curaredosen erklärt zu sein.

An der Richtigkeit der Frank- und Voit'schen Versuche kann demnach wahrlich nicht mehr gezweifelt werden, und damit schien die Frage in dem Sinne entschieden, dass der Stoffwechsel ruhender Muskeln nicht unter dem Einfluss des Nervensystems steht, dass also ein chemischer Muskeltonus nicht existiert. Selbst N. Zuntz hatte sich zu dieser Ansicht bekehrt, als er schreibt: „Beim Menschen und auch beim

1) Pflüger's Arch. Bd. 12 S. 522.

2) Pflüger's Arch. Bd. 18 S. 247.

3) Ber. d. Gesellsch. f. Morph. u. Physiol. München 1901.

4) Zeitschr. f. Biol. Bd. 42 S. 309.

5) Vortrag, gehalten in der ung. Akademie der Wissenschaften. Ref. Orvosi hetilap 1914.

behaglich ruhenden Hunde lässt sich eine derartige Stoffwechselsteigerung durch die Innervation der Muskeln, ein ‚chemischer Tonus' derselben, nicht nachweisen. Durch Curare gelähmte Hunde haben keinen niedrigeren Stoffwechsel als normale, die unter behaglichen Bedingungen ruhen" [Frank und Voit][1]).

Nun haben sich aber unsere Kenntnisse über den Tonus quergestreifter Muskeln in allerletzter Zeit durch die Versuche von de Boer wesentlich erweitert. Schon Perroncito[2]) hatte im Jahre 1902 nachgewiesen, dass in den quergestreiften Muskeln zwei Arten von motorischen Endigungen vorhanden sind, die einen in Beziehung zu markhaltigen Nervenfasern, die anderen zu marklosen Fasern, wahrscheinlich sympathischer Natur. Diese Befunde Perroncito's wurden neuerdings von Boeke[3]) bestätigt. Mosso[4]) gab der Vermutung Ausdruck, dass diese zwei Faserarten verschiedene Aufgaben zu erfüllen haben. Er meinte, dass die markhaltigen cerebrospinalen Fasern die Impulse der raschen Kontraktion, die Sympathicusfasern aber die tonische Innervation vermitteln.

Diese Hypothese Mosso's hatte nun S. de Boer[5]) durch den Versuch zur Tatsache erhoben. Er wiederholte den Brondgeestschen Versuch in der Weise, dass er nicht den N. ischiadicus, sondern nur die Verbindungsäste, die sich von der Grenzkette des Sympathicus zum Plexus ischiadicus begeben — die sogenannten Rami communicantes —, durchtrennte. In allen seinen Experimenten bot die Extremität derselben Seite die Erscheinung des Verlustes des Muskeltonus dar, „und zwar genau auf dieselbe Weise und in demselben Grade wie nach Durchschneidung des Ischiadicus".

Durch diese Versuche, die sich leicht bestätigen lassen, ist also erwiesen, dass die tonische Innervation der Muskeln aus dem Rückenmark nicht längs den spinalen motorischen Fasern geleitet wird, sondern durch Vermittlung sympathischer Nerven den Muskel erreicht.

In Kenntnis dieser Tatsache muss die Frage über die Existenz des chemischen Muskeltonus von neuem untersucht werden. Wenn nämlich die tonischen Impulse auf dem Wege des Sympathicus geleitet werden, so sind wir nicht im-

1) Zuntz und Loewy, Lehrb. d. Physiol. S. 677. Leipzig 1909.
2) Arch. ital. de Biol. t. 38. 1902.
3) Anat. Anzeiger Bd. 35.
4) Arch. ital. de Biol. t. 41 p. 183.
5) Folia Neuro-Biologica vol. 7 p. 378.

stande, diese vom Muskel fernzuhalten durch Curare, welches bekanntlich nur die Endigungen motorischer Nerven in Lähmung versetzt. Wenn also während der Curarewirkung der Ruhestoffwechsel keine Verminderung erfährt, so beweist das keineswegs, dass der Muskel auch vor der Vergiftung keine zentralen Impulse erhielt, welche seinen Stoffwechsel anregten, sondern lässt vielmehr die Möglichkeit offen, dass diese Impulse auch nach der Curarevergiftung unbehindert den Muskel erreichen auf dem Wege sympathischer Nerven, die von Curare nicht beeinflusst werden.

Um diese Möglichkeit auf ihre Richtigkeit zu prüfen und damit gleichzeitig zu entscheiden, ob ein chemischer Muskeltonus am Warmblüter nachzuweisen ist, wurden die folgenden Versuche angestellt.

Versuche.

Falls es richtig ist, dass zentrale Impulse durch Vermittlung des Sympathicus die Oxydationen im Muskel steigern, so müssen wir annehmen, dass der Stoffwechsel auch curarisierter Muskeln durch diese Impulse hochgehalten wird, aber sofort sinken muss, wenn wir die Nerven des curarisierten Muskels durchtrennen.

Um diese Annahme zu prüfen, hatten wir an curarisierten Hunden den respiratorischen Stoffwechsel nach der Methode von Zuntz-Geppert bestimmt, und als dies erreicht war, hatten wir sämtliche Nerven der unteren Extremitäten durchtrennt und den Stoffwechsel weiter untersucht. Im einzelnen wurde folgendermaassen vorgegangen:

Die Hunde wurden ohne Narkose auf den elektrisch heizbaren Tisch aufgebunden, mit Tracheal-, Jugularis- und Karotiskanülen versehen. Hierauf wurde die zur Lähmung der Muskeln nötige Menge Curare in Form des vorzüglichen Handelspräparates „Curaril I“ in die Vena jugularis injiziert und die künstliche Atmung mit dem bekannten Meyer'schen Respirationsapparat eingeleitet. Der Blutdruck wurde in der Karotis mittels Hürthle'schem Manometer gemessen. Die Temperatur des gut bedeckten Tieres wurde im After gemessen und durch die elektrische Heizvorrichtung konstant erhalten.

Um den Stoffwechselversuch nicht zu beeinträchtigen, haben wir vor Beginn des Versuchs alle vier Nerven der Hinterbeine so hoch als möglich schonend freipräpariert und je einen dicken, weichen, mit Ringer-Lösung getränkten Faden untergeführt, worauf

die Wunden mit Buldoggklemmen provisorisch geschlossen wurden. Nach dieser Operation wurde mindestens $^1/_2$ Stunde gewartet und dann die erste Luftportion zur Analyse gesammelt. Jede Periode dauerte 10—20 Minuten. Vor jeder Periode wurde die künstliche Atmung kurz unterbrochen, damit wir uns überzeugen konnten, dass die Curarewirkung eine vollständige war. War dies nicht der Fall, wurde Curare eingegeben. Während des ganzen Versuchs wurde der Blutdruck registriert und niemals eine Luftprobe entnommen, falls auch nur eine geringe Blutdrucksenkung eingetreten war. Dies kommt manchmal vorübergehend vor, wenn man Curare in etwas zu grosser Dosis nachgiesst. In solchen Fällen muss unbedingt so lange gewartet werden, bis der Blutdruck wieder seine normale Höhe erreicht hat, was in 5—10 Minuten immer erfolgt. Unterlässt man diese Maassregel, so erhält man viel niedrigere Werte für den Stoffwechsel, wie dies Frank und Voit gefunden haben und wir auch bestätigen konnten, eine Tatsache, auf die wir noch in der zweiten Mitteilung zurückkommen werden.

Zwischen den einzelnen Perioden wurde meist eine Pause von 30 Minuten gemacht. Nachdem wir bereits zwei Normalperioden aufgenommen hatten, wurden die schon freipräparierten Nerven einfach durchschnitten. Etwa 10 Minuten nach der Durchschneidung wurde eine Periode aufgenommen und dann $^1/_2$—1 Stunde später eine zweite. Nach dem Versuch wurde sofort das Gewicht des Tieres bestimmt.

Um die eigentlichen Versuche richtig bewerten zu können, halten wir es für angebracht, zu zeigen, inwieweit während eines Versuchs von 2—3 Stunden Dauer der respiratorische Stoffwechsel der curarisierten Tiere gleichmässig ist. Diesen Zweck verfolgen wir mit der Mitteilung folgender drei Versuche.

Die Ergebnisse dieser Versuche sind aus folgender Tabelle (S. 473) ersichtlich.

Diese Versuche hatten wir vollkommen so durchgeführt, wie wir es eben beschrieben haben, nur unterliessen wir die Durchtrennung der freipräparierten Nerven.

Wenn wir die IV. Periode von Versuch I, in welchem das Tier während der Periode einige Zuckungen gemacht hat, ausschliessen, so sehen wir, dass der maximale Unterschied im O_2-Verbrauch 3,1 % (Versuch III), in der CO_2-Produktion 5,5 % (Versuch I) beträgt. Differenzen innerhalb dieser Grenzen werden also nicht dazu geeignet sein, aus ihnen Schlüsse zu ziehen.

Tabelle I.

Versuch I. 2. Februar 1914. Hund, 6800 g.

Reduziertes Minutenvolum ccm	O_2-Verbrauch %	CO_2-Produktion %	Pro Minute		Pro Minute und Kilogramm		R. Q.	Körpertemperatur ° C.	Dauer der Periode	Bemerkungen
			O_2-Verbrauch ccm	CO_2-Produktion ccm	O_2-Verbrauch ccm	CO_2-Produktion ccm				
2102	2,750	2,145	57,805	45,087	8,500	6,630	0,78	38,3	8′ 54″	
2096	2,795	2,050	58,583	43,960	8,615	6,464	0,73	37,9	8′ 47″	
1972	2,985	2,160	58,864	42,595	8,665	6,264	0,77	37,9	9′ 4″	
2157	2,860	1,960	61,690	42,272	9,072	6,217	0,68	37,9	8′ 37″	Einige Zuckungen

Versuch II. 26. Januar 1914.

Hund, 7700 g. Dauer des Versuches 2 Stunden.

1883	4,180	2,995	78,709	56,065	10,222	7,281	0,71	37,7	9′ 25″
1811	4,401	2,987	79,702	54,094	10,315	7,025	0,68	37,9	9′ 30″
1944	4,045	2,795	78,634	54,334	10,212	7,056	0,69	38,3	8′ 30″

Versuch III. 13. Februar 1914.

Hund, 10700 g. Dauer des Versuches $2^1/_2$ Stunden.

4013	2,602	2,14	105,140	85,878	9,826	8,025	0,823	38,3	9′ 6″
4043	2,675	2,10	108,150	84,903	10,107	7,934	0,784	38,3	9′ 2″
3862	2,665	2,12	104,702	81,874	9,785	7,651	0,787	38,3	10′ 2″

Im folgenden teilen wir die Ergebnisse der eigentlichen Versuche mit.

Tabelle II.

Versuch IV. 30. Januar 1914. Hund, 4800 g. Dauer des Versuches 2½ Stunden.

Reduziertes Minutenvolum ccm	O_2-Verbrauch %	CO_2-Produktion %	Pro Minute: O_2-Verbrauch ccm	Pro Minute: CO_2-Produktion ccm	Pro Minute und Kilogramm: O_2-Verbrauch ccm	Pro Minute und Kilogramm: CO_2-Produktion ccm	R. Q.	Körpertemp. °C.	Dauer der Periode
1844	2,510	1,900	**46,296**	**35,036**	9,645	7,299	0,75	38,3	9′ 28″
1820	2,485	1,905	**45,227**	**34,671**	9,422	7,223	0,76	38,4	9′ 27″
				Nerven durchtrennt					
1897	2,145	1,715	**40,689**	**32,433**	8,477	6,756	0,79	38,4	9′ 4″
2005	2,045	1,635	**41,002**	**32,781**	8,544	6,829	0,79	38,6	9′ 20″
Änderung nach Nervendurchtrennung . . .			**-10,8 %**	**-6,2 %**	—	—	—	—	—

Versuch V. 12. Februar 1914. Hund, 8400 g. Dauer des Versuches 2 Stunden.

1854	3,528	3,000	**65,409**	**55,620**	7,786	6,620	0,85	38,5	18′ 58″
2017	3,366	2,856	**67,771**	**57,605**	8,067	6,857	0,84	38,1	19′ 02″
				Nerven durchtrennt					
1996	2,836	2,256	**56,486**	**45,029**	6,724	5,360	0,79	37,7	19′ 11″
Änderung nach Nervendurchtrennung . . .			**-15,1 %**	**-20 %**	—	—	—	—	—

Versuch VI. 20. Januar 1914. Hund, 5200 g. Dauer des Versuches 2½ Stunden.

1749	4,178	2,660	**73,073**	**46,523**	14,052	8,946	0,63	38,3	20′ 30″
1688	4,325	2,820	**73,006**	**47,601**	14,040	9,154	0,66	38,4	20′ 18′
				Nerven durchtrennt					
1875	3,395	2,380	**63,636**	**44,625**	12,237	8,581	0,70	37,9	19′ 10″
1823	3,325	2,315	**60,614**	**42,202**	11,655	8,113	0,69	38,0	19′ 5″
Änderung nach Nervendurchtrennung . .			**-14,95 %**	**-7,8 %**	—	—	—	—	—

Versuch VII. 4. Februar 1914. Hund, 6000 g. Dauer des Versuches 2½ Stunden.

2382	2,90	2,295	69,078	54,646	11,513	9,107	0,78	38,6	7′ 25″
2469	2,75	2,265	68,077	55,922	11,346	9,320	0,82	38,4	8′ 10″
				Nerven durchtrennt					
2344	2,48	2,060	58,131	48,286	9,688	8,035	0,83	38,8	7′ 51″
2374	2,23	1,835	52,940	43,562	8,890	7,260	0,82	38,4	7′ 49″
Änderung nach Nervendurchtrennung . . .			**-15,2 %**	**-12,7 %**	—	—	—	—	—

In allen vier Versuchen erfolgte nach der Durchtrennung der Nerven eine Verminderung des respiratorischen Stoffwechsels. Dieselbe schwankte für den O_2-Verbrauch zwischen 10,8 und 15,2 %, für die CO_2-Produktion zwischen 6,2 und 20 %. Durch die Sektion der beiden Ischiadici und Femorales wurden sämtliche Muskeln der Hinterbeine entnervt, und diese machen beim Hund etwa ein Drittel der gesamten Muskulatur aus. Es wäre aber gewiss unrichtig, nach dem Ergebnisse unserer Versuche die Grösse des chemischen Tonus der ganzen Muskulatur berechnen zu wollen, weil wir einerseits wissen, dass nicht alle Muskeln in gleichem Maasse tonisch innerviert sind, anderseits, dass die Intensität der tonischen Impulse von sehr verschiedenen äusseren Umständen (so von der Lage des Tieres, von zentripetalen Impulsen usw.) bedingt ist. Wir möchten also auf die quantitativen Verhältnisse keinen grossen Wert legen. Das eine ist sicher, dass die Ausschläge, welche wir nach Nervendurchtrennung beobachten konnten, wesentlich grösser sind als jene Schwankungen, welche wir am normalen Tier zu beobachten je Gelegenheit hatten, und dass die Änderung im Stoffwechsel nach dem Entnerven stets in einer Verminderung der Oxydationsprozesse sich äusserte.

Aus diesen Versuchen haben wir nur das Recht, so viel zu folgern, dass jene zentralen Impulse, welche die Oxydationsprozesse im Muskel anfachen, auf dem Wege solcher Nerven befördert werden, die nicht durch Curare, sondern nur durch das Messer auszuschalten sind.

Es frug sich nun, ob die tonischen Impulse in der Tat auf dem Wege sympathischer Nerven den Muskel erreichen.

Um diese Frage zu entscheiden, wäre der natürliche Weg der gewesen, dass wir die eben mitgeteilten Versuche derart wiederholt hätten, dass wir statt einer Sektion der gemischten Nerven nur die entsprechenden sympathischen Fasern in der Bauchhöhle durchschnitten hätten. Diesen Weg haben wir jedoch nicht eingeschlagen; denn wir wären gezwungen gewesen, mitten im Stoffwechselversuch eine schwere blutige Operation durchzuführen, die eventuell schon an und für sich in ganz beträchtlicher Weise den Stoffwechsel der Tiere beeinträchtigt hätte. Um dieses sicherlich unphysiologische Vorgehen zu vermeiden, verfuhren wir folgendermaassen: Bevor wir mit dem Stoffwechselversuch begonnen haben, extirpierten wir dem Tiere beiderseits den sympathischen Grenzstrang seiner ganzen Länge nach

in der Bauchhöhle. Darauf wurde die Bauchhöhle regelrecht zugenäht und nun die beiden Ischiadici und Femorales schonend aufgesucht und zur Durchschneidung ebenso vorbereitet als in den früheren Versuchen. Diese Nerven vermittelten nun keine Impulse mehr, welche auf dem Wege des Sympathicus das Rückenmark verlassen, und wird der chemische Muskeltonus in der Tat vom Sympathicus vermittelt, so darf nach Durchtrennung der vorbereiteten Nerven keine Verminderung der Oxydationsprozesse eintreten.

Das Ergebnis dieser Versuche sehen wir in der folgenden Tabelle III.

Tabelle III.

Versuch VIII. Hund, 14650 g. Bauchstrang des Sympathicus beiderseits exstirpiert. Dauer des Versuches 2½ Stunden.

Reduziertes Min.-Vol.	O_2-Verbrauch %	CO_2-Produktion %	Pro Minute O_2-Verbr. ccm	Pro Minute CO_2-Prod. ccm	Pro Minute u. Kilogramm O_2-Verbr. ccm	Pro Minute u. Kilogramm CO_2-Prod. ccm	R. Q.	Körpertemperatur °C.	Dauer der Periode
3896	3,48	2,90	135,580	115,178	9,22	7,86	0,83	38,9	10′ 28″
3858	3,56	3,00	137,344	115,44	9,37	7,88	0,84	38,9	9′ 50″
			Nerven durchtrennt						
3924	3,41	2,95	134,004	115,95	9,14	7,90	0,86	38,7	9′ 47″
3743	3,67	3,10	137,41	115,88	9,38	7,91	0,82	38,7	9′ 25″
Änderung nach dem Entnerven.			−0,3%	+0,4%	—	—	—	—	—

Versuch IX. Hund, 7200 g. Bauchstrang des Sympathicus exstirpiert Dauer des Versuches 3 Stunden.

3266	2,535	2,050	82,793	66,953	11,499	9,299	0,80	38,4	16′ 5″
3164	2,560	2,085	80,998	65,969	11,249	9,164	0,81	38,1	12′ 45″
			Nerven durchtrennt						
3212	2,735	2,160	87,668	69,379	12,177	9,635	0,78	38,3	13′ 5″
3343	2,610	2,150	87,252	70,203	12,111	9,750	0,82	38,5	11′ 50″
Änderung nach dem Entnerven.			+6,8%	+4,1%	—	—	—	—	—

Versuch X. Hund, 6000 g. Bauchstrang des Sympathicus exstirpiert. Dauer des Versuches 2½ Stunden.

1943	2,77	1,98	53,821	38,471	8,97	6,411	0,71	38,1	9′ 3″
1992	2,74	1,92	54,680	38,346	9,113	6,391	0,70	38,1	9′ 15″
			Nerven durchtrennt						
1971	2,87	2,05	56,666	40,405	9,444	6,734	0,71	37,9	9′ 25″
1957	2,95	1,94	57,713	38,063	9,618	6,344	0,65	38,1	9′ 25″
Änderung nach dem Entnerven.			+5,3%	+2,1%	—	—	—	—	—

Versuch XI. Hund, 6100 g. Bauchstrang des Sympathicus beiderseits exstirpiert. Dauer des Versuches 3 Stunden.

Reduziertes Minuten-Volum	O_2-Verbrauch %	CO_2-Produktion %	Pro Minute: O_2-Verbrauch ccm	Pro Minute: CO_2-Produktion ccm	Pro Minute und Kilogramm: O_2-Verbrauch ccm	Pro Minute und Kilogramm: CO_2-Produktion ccm	R. Q.	Körpertemperatur	Dauer der Periode
2040	3,25	2,75	66,30	56,20	10,86	9,21	0,84	37,8	9′ 6″
2042	3,23	2,76	65,95	56,46	10,81	9,25	0,85	37,8	9′ 5″
				Nerven durchtrennt					
2063	3,22	2,90	66,42	59,82	10,88	9,80	0,90	37,9	8′ 35″
2062	3,03	2,73	62,47	56,39	10,24	9,24	0,90	38,4	8′ 25″
Änderung nach dem Entnerven . . .					−2,5 %	+3,1 %	—	—	—

Wir sehen in der Tat kein einziges Mal eine Verminderung der Oxydationen nach Sektion der Ischiadici und der Femorales, falls wir vorher schon die sympathischen Nerven durchtrennt haben. In zwei Versuchen war die Änderung minimal, in den zwei anderen konnte eine Steigerung des Stoffwechsels wahrgenommen werden, welche jedoch innerhalb jener Grenzen blieb, welche wir in den drei ersten Versuchen als normale Schwankungen kennen gelernt haben.

Zusammenfassung.

1. Es wurde mit der Zuntz-Geppert'schen Methode nachgewiesen, dass der respiratorische Stoffwechsel curarisierter Hunde eine Abnahme erfährt, wenn wir die Muskeln der unteren Extremitäten entnerven.

Aus diesem Ergebnis ziehen wir den Schluss, dass ein chemischer Tonus quergestreifter Muskeln vorhanden ist und dieser von solchen Nerven vermittelt wird, die mittels Curare nicht gelähmt werden.

2. Wenn wir dieselben Nerven während des Stoffwechselversuchs durchschneiden — vorher aber schon den Bauchstrang des Sympathicus exstirpierten —, so findet keine Spur einer Abnahme der Oxydationen statt.

Wir folgern aus diesen Versuchen, dass der chemische Muskeltonus durch das sympathische Nervensystem vermittelt wird, ebenso wie es für den mechanischen Muskeltonus der Frösche von de Boer nachgewiesen wurde.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus.

II. Mitteilung.

Von

G. Mansfeld.

Die hier mitzuteilenden Versuche bringen nichts prinzipiell Neues. Sie wurden deshalb angestellt, um die in der vorgehenden Arbeit gefundenen Tatsachen, von einer anderen Seite geprüft, zu erhärten.

Die Frage, die sie zu entscheiden hatten, war folgende:

Wir haben gesehen, dass der chemische Tonus der Muskeln durch Curare nicht aufgehoben wird, sondern erst aufhört, wenn die Nerven der curarisierten Muskeln durchschnitten werden, und diese Tatsache fand ihre Erklärung darin, dass es die sympathischen Nerven sind, welche die zentralen Impulse zum Muskel leiten, welche aber von Curare nicht angegriffen werden. Diese Versuche wurden auf Grund der de Boer'schen Entdeckung gemacht, durch welche wir erfuhren, dass der mechanische Tonus, d. i. die anhaltende Verkürzung quergestreifter Muskeln, die Folge einer zentralen Erregung ist, welche auf dem Wege des sympathischen Nervensystems den Muskel erreicht. Es ist nun mehr als wahrscheinlich, dass es dieselben Impulse sind, welche die Verkürzung der Muskeln und den gesteigerten Stoffwechsel derselben hervorrufen, oder richtiger gesagt, ist der gesteigerte Stoffwechsel nichts weiter als die Folge der tonischen Innervation. Ist es aber richtig, dass die Oxydationen im Muskel durch Curare nicht herabgesetzt werden, so darf auch die dauernde Verkürzung, der mechanische Tonus der Muskeln, durch Curare nicht aufgehoben werden, sondern erst schwinden, wenn die Nerven der curarisierten Muskel durchtrennt werden.

Die Versuchsmethodik war völlig dieselbe wie diejenige, welcher sich de Boer bedient hat. Der Frosch wurde vertikal

aufgehängt, der vorher schon freipräparierte rechte Femurkopf mit einer starken Klemme fixiert. Das periphere Ende des Beines war durch einen Faden am kurzem Arm eines doppelarmigen, leichten Hebels befestigt und mit einem Gewicht von 3—5 g belastet. Das freie Ende des Hebels, bestehend aus einem langen, dünnen Glasfaden, spielte vor einer Millimeterskale. Um das Versuchstier vor jeder Erschütterung zu bewahren, wurde der Stand des Hebels mittels Fernrohr aus einer Entfernung von 6—7 m abgelesen. Die Bauchhöhle des Frosches war eröffnet, und ein feuchter Faden war unter den Plexus ischiadicus geführt.

Nachdem das Tier vollständig curarisiert war, begann der Versuch. Es wurde mit der Durchschneidung des Plexus ischiadicus so lange gewartet, bis der Stand des Hebels konstant war oder sich nur mehr in der Zeit von 5 Minuten um Bruchteile eines Millimeters änderte.

Als dies erfolgte, wurde der Plexus ischiadicus durchschnitten und beobachtet, ob eine Verlängerung des Beines eintrat.

Im Anfang habe ich grosse Mengen von Curare verwendet und habe niemals eine Verlängerung des Beines nach der Entnervung beobachten können. Später verfuhr ich so, dass ich ganz geringe Curaremengen injizierte, so lange, bis die indirekte elektrische Reizbarkeit der Muskeln eben verschwunden war. In dieser Weise ausgeführte Versuche teile ich nun im folgenden mit:

Versuch I. 27. April 1914.

Femur fixiert, gedehnt mit 3 g. Curaril I 0,2 ccm. Indirekte Erregbarkeit der Muskeln erloschen. Vergrösserung 7,5 fach.

12h 35′: Zeiger auf 172,0
12h 40′: „ „ 172,0 } in 15 Minuten Änderung 0.
12h 45′: „ „ 172,0

12h 47′: Ischiadicus durchtrennt.
12h 47′: Zeiger auf 172,5
12h 54′: „ „ 173,5 } in 7 Minuten Änderung 1,5 mm.
1h: „ „ 173,0
1h 05′: „ „ 173,0
1h 10′: „ „ 173,0.

Versuch II. 28. April 1914.

Angestellt wie I. Dehnung 5 g. Curaril 0,15 ccm.

4h 45′: Zeiger auf 204,0
4h 50′: „ „ 205,5
4h 53′: „ „ 206,0

5h 3′: Zeiger auf 207,5
5h 13′: „ „ 207,5
5h 17′: „ „ 207,5 } in 22 Minuten Änderung 0.
5h 20′: „ „ 207,5
5h 25′: „ „ 207,5
5h 25′: Ischiadicus durchtrennt. } in 5 Minuten
5h 30′: Zeiger auf 208,5 } Änderung 1 mm.
5h 40′: „ „ 208,5.

Versuch III. 29. April 1914.

Dehnung 5 g. Curaril 0,25 ccm.

5h 47′: Zeiger auf 177,5
5h 55′: „ „ 177,5
6h: „ „ 178,0
6h 5′: „ „ 179,0 } in 5 Minuten Änderung 0.
6h 10′: „ „ 179,0
6h 11′: Ischiadicus durchtrennt. } in 4 Minuten
6h 12′: Zeiger auf 179,5 } Änderung 0,8 mm.
6h 15′: „ „ 179,8
6h 18′: „ „ 179,8 } in 10 Minuten Änderung 0,2 mm.
6h 25′: „ „ 180,0

Versuch IV. 2. Mai 1914.

Dehnung 4 g. Curaril 0,2 ccm.

12h 15′: Zeiger auf 176,0
12h 20′: „ „ 177,0
12h 25′: „ „ 178,0
12h 30′: „ „ 178,0 } in 10 Minuten Änderung 0.
12h 35′: „ „ 178,0
12h 35′: Ischiadicus durchtrennt. } in 1 Minute
12h 36′: Zeiger auf 179,0 } Änderung 1 mm.
12h 37′: „ „ 179,0
12h 39′: „ „ 179,0
12h 40′: „ „ 179,0
12h 45′: „ „ 179,0.

Versuch V. 6. Mai 1914.

Dehnung 5 g. Curaril 0,25 ccm.

5h 10′: Zeiger auf 175,0
5h 15′: „ „ 176,0
5h 20′: „ „ 176,5
5h 25′: „ „ 177,0
5h 30′: „ „ 177,5 } in 5 Minuten Änderung 0.
5h 35′: „ „ 177,5
5h 35′: Ischiadicus durchtrennt. } in 2 Minuten
5h 36′: Zeiger auf 178,0 } Änderung 1 mm.
5h 37′: „ „ 178,5
5h 39′: „ „ 178,5
5h 43′: „ „ 178,5.

Die Ausschläge sind gewiss keine grossen, aber sie sind kaum geringer als die, welche de Boer am nicht curarisierten Tier erhielt. Er arbeitete mit einer 10fachen Vergrösserung, und die Ausschläge waren zwischen 1—2,5 mm. Bei unseren Versuchen war die Vergrösserung nur eine $7^1/_2$ fache, und die Ausschläge schwankten zwischen 0,8—1,5 mm.

Die Bewegung des Hebels, welche nach der Entnervung beobachtet wird, erfolgt niemals plötzlich und sofort nach der Durchtrennung des Nerven, sondern beginnt erst nach etwa 30 Sekunden und erreicht ihr Maximum erst in 1—2 Minuten. Es erinnert lebhaft an die Bewegung glatter Muskeln. Diese Erscheinung, welche auch aus den Versuchen von de Boer zu erkennen ist, verleiht den Versuchen eine grössere Beweiskraft, da wir dadurch gesichert sind, dass die Verlängerung nach der Nervendurchschneidung nicht aus mechanischen, sondern aus physiologischen Ursachen erfolgt.

Diese Versuche zeigen also, was ohnehin zu erwarten war, dass auch am curarisierten Tier die quergestreiften Muskeln bis zu einem gewissen Grad tonisch verkürzt sind.

Sehr merkwürdig erschien es, dass in einer ganzen Reihe von Versuchen, in welchen grosse Curaredosen gegeben wurden, wie schon erwähnt wurde, die Nervendurchtrennung nicht von einer Verlängerung des Beines gefolgt war. Da erinnerte ich mich an die entgegengesetzten Ergebnisse, welche einerseits Zuntz und Pflüger, anderseits Frank und Voit und Tangl betreffend den respiratorischen Stoffwechsel mit Curare erhielten. Zuntz und Pflüger sahen nach Curarevergiftung eine wesentliche Abnahme des Ruhestoffwechsels, die anderen Autoren vermissten jede Änderung. Frank und Voit bemerken, dass eine Abnahme des Stoffwechsels nur dann erfolgt, wenn so grosse Curaredosen angewendet werden, dass eine Blutdrucksenkung eintritt, und meinen, dass die schlechten Zirkulationsverhältnisse für die verminderte Oxydation verantwortlich sind.

Nach den gemachten Erfahrungen scheint mir die Frage in dem Sinne entschieden zu sein, dass grosse Curaredosen auch die sympathischen Nerven lähmen. Die Senkung des Blutdruckes ist ja auch nichts anderes als die Folge einer Lähmung

der Vasokonstriktoren, die ja bekanntlich sympathischen Ursprungs sind. Und wenn in den Versuchen Pflüger's und Zuntz' nach Curare der Ruhestoffwechsel sank, so war das die Folge einer Lähmung auch jener sympathischen Nerven, welche den chemischen Muskeltonus vermitteln; sahen wir doch eben, dass auch der mechanische Tonus völlig verschwindet, wenn zu grosse Curaredosen angewendet werden.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus.

III. Mitteilung.

Von

Z. Ernst.

Nachdem die Existenz eines chemischen Tonus quergestreifter Muskeln von Mansfeld und Lukács[1]) nachgewiesen wurde, so frug es sich, welche Nahrungsstoffe infolge jener zentralen Impulse verbrannt werden, welche durch den Sympathicus zum Muskel gelangen. De Boer, der die Tatsache entdeckt hat, dass der mechanische Tonus vom sympathischen Nervensystem vermittelt wird, spricht sich über diese Frage folgendermaassen aus[2]): „In Anbetracht dessen, dass die tonische Innervation und die rasche Kontraktion veranlassende Innervation verschiedenen Bahnen folgen, wäre man versucht, anzunehmen, dass die beiden Vorgänge, Tonus und rasche Kontraktion —, ihren Sitz in verschiedenen Stoffen haben und der Ausdruck verschiedener chemischer Prozesse sind, d. h. dass die raschen Kontraktionen infolge spinaler motorischer Impulse durch rasche Verbrennungen der Kohlehydrate in der anisotropischen Substanz erfolgen, und dass der Tonus durch das Sarkoplasma auf Kosten des langsamen Verbrauchs der Eiweissstoffe unter der Herrschaft des sympathischen Nervensystems erhalten wird."

Die Untersuchung dieser Hypothese auf ihre Richtigkeit war schon deshalb wünschenswert, weil wir erhoffen dürfen, dass, wenn einmal bekannt wird, welche Stoffe vorwiegend infolge der tonischen Innervation verbrannt werden, wir auch über die Rolle und Bedeutung des chemischen Muskeltonus Näheres erfahren können. Um

1) Untersuchungen über den chemischen Muskeltonus. I. Mitt. Pflüger's Arch. Bd. 161 S. 467. 1915.

2) Folia Neurobiologica Bd. 7 S. 382.

in dieser Richtung wenigstens einen Schritt zu tun, hatte ich auf Anregung von G. Mansfeld die Frage untersucht, ob in der Tat durch die Erregung jener sympathischen Nerven, welche die tonische Innervation vermitteln, kein Verbrauch von Kohlehydraten erfolgt.

Die Versuche hatte ich an Fröschen ausgeführt. Die Tiere erhielten, nachdem der Plexus ischiadicus der linken Seite freigelegt und mit Ludwig'schen Elektroden armiert war, sukzessive so viel Curare, bis die indirekte Erregbarkeit der Muskeln erloschen war. Hierauf wurde der Plexus mit Induktionsströmen 30—60 Minuten gereizt. Am erfolgreichsten erwies sich am nicht curarisierten Tier die faradische Reizung von 15—20 Sekunden, worauf 30 Sekunden eine Ruhepause gemacht wurde. In derselben Weise wurden die curarisierten Tiere gereizt, wobei natürlich niemals eine Kontraktion zu sehen war. Nachdem dies etwa 1 Stunde fortgesetzt wurde, hatte ich das Tier getötet, beide Schenkel so weit als möglich in gleicher Höhe abgeschnitten, genau gewogen und den Glykogengehalt der gereizten und ungereizten Muskeln bestimmt. Die Glykogenbestimmung geschah genau nach Pflüger's Vorschriften; der Zucker wurde nach Bertrand bestimmt. Die Menge der Zuckerlösung war nach der Hydrolyse in allen Versuchen 100 ccm.

Bevor wir diese Versuche ausführten, wurden zwei Versuchsreihen angestellt. Zunächst bestimmte ich in den zwei Beinen völlig normaler Frösche den Glykogengehalt, um zu sehen, wie weit dieser übereinstimmt; in einer zweiten Versuchsreihe untersuchte ich, wie gross der Glykogenschwund am nicht curarisierten Tier durch Reizung des Plexus ischiadicus sich gestaltet.

Die Versuche mit allen Einzelheiten sind in tabellarischer Form wiedergegeben.

Ein Vergleich des Glykogengehaltes der beiden Beine am normalen ungereizten Tier (s. Tab. I) ergibt eine Differenz, welche an sechs Fröschen zwischen 4,2 % und 10,9 % schwankt. Wird der linke Plexus ischiadicus am nicht curarisierten Tier gereizt, so findet eine bedeutende Glykogenabnahme statt, welche in vier Versuchen: 28,1 %, 30,7 %, 60,4 % und 44,3 % beträgt (s. Tab. II).

Wird der Plexus ischiadicus am curarisierten Tier einer elektrischen Reizung unterworfen, wodurch die zum Muskel führenden — die tonische Innervation vermittelnden — sympathischen Nerven erregt werden, so findet in den Muskeln kein Verbrauch von Glykogen statt. Die Differenzen im Glykogengehalt der beiden Beine sind bis

Tabelle I. **Normale Tiere.**

Versuchs-nummer	Gewicht des Beines g		Verbrauchte Menge der $KMnO_4$-Lösung [1]) ccm		Tatsächlich bestimmte Menge Dextrose g	Gefunden Glykogen g	Glykogengehalt in Prozenten	Differenz des Glykogengehaltes der beiden Beine
I.	rechtes	16,16	16,8	17,0	0,0205	0,0950	0,587	6,4 %
	linkes	16,86	16,7	16,4	0,0200	0,0927	0,549	
V.	rechtes	11,67	9,2	9,1	0,01095	0,0507	0,434	5,2 %
	linkes	12,83	10,5	10,6	0,0127	0,0589	0,458	
IX.	rechtes	13,80	10,4	10,2	0,0164	0,0761	0,551	10,9 %
	linkes	13,81	11,6	11,5	0,0185	0,0856	0,619	
XI.	rechtes	19,17	9,2	9,3	0,0147	0,1366	0,712	3,8 %
	linkes	18,49	8,65	8,6	0,0137	0,1270	0,685	
XII.	rechtes	23,05	21,8	22,0	0,0361	0,1673	0,725	4,2 %
	linkes	20,75	19,2	19,5	0,0311	0,1441	0,694	
XIII.	rechtes	20,44	17,8	17,95	0,0292	0,1353	0,662	7,1 %
	linkes	20,41	19,3	19,15	0,0314	0,1455	0,713	

Tabelle II. **Wirkung der elektrischen Reizung des linksseitigen Plexus ischiadicus am nicht curarisierten Tier.**

Reizdauer: 30—60 Minuten.

II.	rechtes	14,48	14,0	14,2	0,0171	0,0792	0,548	28,1 %
	linkes	14,32	10,0	10,3	0,0122	0,0565	0,394	
III.	rechtes	14,09	11,0	10,9	0,0132	0,0612	0,430	30,7 %
	linkes	14,37	7,9	7,7	0,0092	0,0428	0,298	
XV.	rechtes	25,42	22,0	22,2	0,0364	0,1687	0,663	60,4 %
	linkes	24,34	8,6	8,8	0,0138	0,0640	0,262	
XVI.	rechtes	29,33	27,1	27,2	0,0454	0,2104	0,717	44,3 %
	linkes	31,78	16,8	17,0	0,0274	0,1269	0,399	

1) In den Versuchen Nr. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 war 1 ccm $KMnO_4$ = 2,44 mg Cu in Versuch 7 = 3,78 mg Cu in allen anderen Versuchen = 3,21 mg Cu.

Tabelle III. **Wirkung der Reizung des linksseitigen Plexus ischiadicus am curarisierten Tier.**

Reizdauer: 30—60 Minuten.

Versuchs-nummer	Gewicht der Beine g		Verbrauchte Menge $KMnO_4$ ccm		Tatsächlich bestimmte Menge Dextrose g	Gefunden Glykogen g	Glykogen-gehalt in Prozenten	Differenz des Glykogen-gehaltes der beiden Beine %	Bemerkungen
IV	rechtes	11,65	11,4	11,1	0,0136	0,0630	0,540	2,0	Gewicht: 80 g. Curaril: 0,2 ccm
	linkes	11,12	10,4	10,7	0,0127	0,0599	0,529		
VI	rechtes	18,95	20,2	20,4	0,0249	0,1156	0,610	16,2	Gewicht: 125 g. Curaril: 0,25 ccm
	linkes	18,40	17,0	17,2	0,0203	0,0940	0,511		
VII	rechtes	19,89	16,1	16,3	0,0311	0,1443	0,720	10,7	Gewicht: 106 g. Curaril: 0,25 ccm
	linkes	19,74	17,9	17,7	0,0344	0,1594	0,807		
VIII	rechtes	18,13	19,3	19,2	0,0236	0,1094	0,603	10,7	Gewicht: 109 g. Curaril: 0,25 ccm
	linkes	18,69	22,2	22,0	0,0273	0,1266	0,676		
XVII	rechtes	23,21	16,55	16,8	0,0272	0,1261	0,543	8,2	Gewicht: 144 g. Curaril: 0,3 ccm
	linkes	22,52	15,0	14,9	0,0242	0,1122	0,498		
XVIII	rechtes	29,98	24,2	23,9	0,0398	0,1845	0,615	2,2	Gewicht: 204 g. Curaril: 0,5 ccm
	linkes	28,75	22,4	22,7	0,0373	0,1728	0,601		
XIX	rechtes	23,33	20,4	20,2	0,0333	0,1543	0,661	6,5	Gewicht: 156 g. Curaril: 0,4 ccm
	linkes	22,62	18,5	18,7	0,0303	0,1404	0,620		

auf einen Versuch nicht grösser als jene am ungereizten Frosch, und die höheren Glykogenwerte finden sich bald im gereizten, bald im ungereizten Bein vor, ein sicherer Beweis, dass es sich um Schwankungen handelt, welche teils durch Versuchsfehler, teils durch physiologische Unterschiede bedingt sind. Nur in Versuch VI finden wir im gereizten Bein eine Differenz, welche die normalen Grenzen um ein Geringes überragt (16,2 %), was aber keineswegs zu der Annahme berechtigt, dass infolge der Reizung eine Glykogenabnahme stattgefunden hätte.

Nachdem in der I. Mitteilung über den chemischen Muskeltonus nachgewiesen wurde, dass durch Curare die Wirkung zentrifugaler Impulse auf den Stoffwechsel des Muskels nicht aufgehoben wird, so müssen wir aus unseren Versuchen den Schluss ziehen, dass infolge der sympathischen (tonischen) Innervation im Muskel keine Kohlehydrate verbrannt werden, dass also in der Tat Tonus und rasche Kontraktion ihren Sitz in verschiedenen Stoffen haben und der Ausdruck verschiedener chemischer Prozesse sind.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.

VI. Mitteilung.

Über Glykogenmobilisierung an schilddrüsenlosen Tieren.

Von

Paula Blum.

Versuche, welche G. Mansfeld und Z. Ernst über die Ursache der Eiweisszersetzung im Fieber ausgeführt haben, führten zu dem Ergebnis, dass der Zerfall von Körpereiweiss im infektiösen Fieber mit der Tätigkeit der Schilddrüse innig zusammenhängt. Tiere, welche ihrer Schilddrüse beraubt wurden, erleiden durch Bakterientoxine genau so hohes Fieber als normale, ohne aber dass diese fieberhafte Temperatursteigerung von einem Eiweisszerfall begleitet wäre. Nun ist aus den Untersuchungen von Hirschfeld, May und Grafe bekannt, dass die fieberhafte Eiweisszersetzung auch an normalen Tieren ausbleibt, wenn die Tiere mit sehr reichlichen Mengen von Kohlehydraten gefüttert werden. Die Deutung der Versuchsergebnisse von Mansfeld und Ernst, nach welcher die Eiweisszersetzung im Fieber die Folge erhöhter Schilddrüsentätigkeit ist, begegnet durch diese eiweissschützende Wirkung der Kohlehydrate einem Einwand. Es wäre nämlich denkbar, dass Tiere ohne Schilddrüse viel grössere Glykogenreserven haben als normale, und dass bei diesen nun im Fieber das Glykogen erst mobilisiert wird und das Eiweiss vor dem Zerfall bewahrt. Nachdem wir wissen, dass Tiere ohne Schilddrüse einen viel trägeren Stoffwechsel haben als normale, so sind ja die Vorbedingungen für die Bewahrung von Reserven in der Tat vorhanden. Nun hatten allerdings schon G. Mansfeld und Fr. Müller zur Untersuchung dieser Möglichkeit einige Versuche angestellt, welche zeigten, dass durch längere Karenz schilddrüsenlose Tiere ihren Glykogenvorrat ebenso einbüssen als normale; aber diese Versuche wurden nur an zwei nor-

malen und zwei schilddrüsenlosen Kaninchen angestellt. In Anbetracht der Wichtigkeit dieser Frage für die Deutung der Versuchsergebnisse über die physiologische Rolle der Schilddrüse musste die Frage genauer untersucht werden, und so hatte ich auf Veranlassung von G. Mansfeld Untersuchungen angestellt, welche ich im folgenden mitteile.

Zunächst hatte ich die Frage zu entscheiden, ob durch exzessive Muskelarbeit das Glykogen schilddrüsenloser Tiere genau so angegriffen wird als das Leberglykogen normaler Tiere. Die Muskelarbeit wurde in diesen Versuchen durch Strychnin bewirkt, indem die Tiere sukzessive so lange 0,1 mg Strychnin subkutan erhielten, bis sie mindestens drei bis vier mächtige Krampfanfälle bekamen. Dann wurden sie durch Nackenschlag getötet, und in der Leber wurde das Glykogen bestimmt.

Zweitens musste untersucht werden, ob durch Gifte, welche in der Norm zu einem raschen Glykogenschwund führen, auch am schilddrüsenlosen Tiere diese Wirkung entfalten. Als Protoplasmagift wurde in diesen Versuchen der Phosphor gewählt. Es konnte nicht gewartet werden, bis die Tiere durch Phosphor spontan verendeten, da sonst die Leber nicht sofort nach dem Tode hätte untersucht werden können. Daher wurden die mit Phosphor vergifteten Tiere nach 24—36 Stunden durch Nackenschlag getötet. Um zu sehen, ob die Vergiftung genügend vorgeschritten war, wurde in einem Teil der Leber das Fett quantitativ bestimmt. Die Fettbestimmung geschah in der trockenen Leber durch Extraktion mit Petroläther nach Soxhleth.

Die Glykogenbestimmung wurde genau nach Pflüger's Vorschrift ausgeführt, der Zucker polarimetrisch bestimmt.

Versuch I. 19. Januar 1914. (Normal.)

Kaninchen, 1700 g. Erhält von 10^h bis 11^h 40′: 7×01 mg Strychn. nitric. subkutan. In dieser Zeit erlitt das Tier drei sehr heftige Krampfanfälle. Dem dritten Anfall unterliegt das Tier um 11^h 40′. Gewicht der Leber: 62,75 g. Glykogengehalt: 0.

Versuch II. 21. Januar 1914. (Schilddrüsenlos.)

Kaninchen, 2330 g. (Exstirpation der Schilddrüse 6. Jan. 1914.) Von 11^h bis 12^h 30′: $9 \times 0{,}1$ mg Strychn. nitr. In dieser Zeit zwei schwache und drei heftige Anfälle. Um 12^h 30′ tödlicher Anfall. Gewicht der Leber: 32,70 g. Glykogengehalt: 0.

Versuch III. 27. Januar 1914. (Normal.)

Kaninchen, 1870 g. Hungert seit zwei Tagen. Von 10^h 30′ bis 12^h 15′: 5 × 0,1 mg Strychn. nitr. Vier sehr heftige Krämpfe. Um 12^h 15′ tödlicher Krampf. Gewicht der Leber: 39,4 g. Glykogengehalt: 0.

Versuch IV. 15. Februar 19114. (Schilddrüsenlos.)

Kaninchen, 1160 g. (Exstirpation der Schilddrüse 27. Jan. 1914.) Hungert seit zwei Tagen. Von 11^h 20′ bis 1^h 55′: 5 × 0,1 mg Strychn. nitr. Drei Krämpfe. Um 1^h 55′ tödlicher Krampf. Gewicht der Leber: 44,7 qm. Glykogengehalt: 0.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass durch heftige Muskelkrämpfe die schilddrüsenlosen Tiere ihr Leberglykogen genau so verlieren als die normalen Tiere.

In den folgenden Versuchen sehen wir die Wirkung des Phosphors auf normale und schilddrüsenlose Tiere.

Versuch V. 25. Oktober 1913. (Normal.)

Kaninchen, 1400 g. Vormittag 11^h 30′: 0,015 g Phosphor per os. Getötet nach zweimal 24 Stunden. Zur Glykogenbestimmung verarbeitet: 40,8 g Leber, zur Fettbestimmung: 0,7763 g Trockensubstanz. Fettgehalt[1]): 29,13 %. Glykogengehalt: 0.

Versuch VI. 25. Oktober 1913. (Schilddrüsenlos.)

Kaninchen, 1400 g. (Exstirpation der Schilddrüse 15. Okt. 1913.) Vormittag 11^h 30′: 0,015 g Phosphor per os. Getötet nach zweimal 24 Stunden. Zur Glykogenbestimmung verarbeitet: 32,0 g Leber, zur Fettbestimmung: 0,4875 g Trockensubstanz. Fettgehalt: 50,38 %. Glykogengehalt: 0.

Versuch VII. 27. Oktober 1913. (Normal.)

Kaninchen, 1150 g. 1^h 40′: 0.015 g Phosphor. Getötet nach 22 Stunden. Zur Glykogenbestimmung verarbeitet: 40,0 g Leber, zur Fettbestimmung: 0,6234 g Trockensubstanz. Fettgehalt: 7,26 %. Glykogengehalt: 2,4 %.

Versuch VIII. 27. Oktober 1913. (Schilddrüsenlos.)

Kaninchen, 1200 g. (Exstirpation der Schilddrüse am 15. Okt. 1913.) 1^h 40′: 0,015 g Phosphor. Getötet nach 22 Stunden. Zur Glykogenbestimmung verarbeitet: 34,0 g Leber, zur Fettbestimmung: 0,4608 g Trockensubstanz. Fettgehalt: 20,26 %. Glykogengehalt: 0.

---

1) Immer auf Trockensubstanz bezogen.

Versuch IX. 19. November 1913. (Normal.)

Kaninchen, 1820 g. 9^h 40′: 0,018 g Phosphor. Getötet nach 48 Stunden. Zur Glykogenbestimmung verarbeitet: 48,0 g Leber, zur Fettbestimmung: 2,2868 g Trockensubstanz. Fettgehalt: 34,39 %. Glykogengehalt: 0.

Versuch X. 10. November 1913. (Schilddrüsenlos.)

Kaninchen, 1900 g. (Exstirpation der Schilddrüse 6. Nov. 1913.) 11^h: 0,020 g Phosphor. Getötet nach 48 Stunden. Zur Glykogenbestimmung verarbeitet: 28,70 g Leber, zur Fettbestimmung: 2,5656 g Trockensubstanz. Fettgehalt: 32,92 %. Glykogengehalt: 0.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche lässt sich mit Bestimmtheit schliessen, dass die Entfernung der Schilddrüse keinerlei Einfluss auf die Angreifbarkeit des Leberglykogens ausübt. Sowohl durch Strychninkrämpfe als auch durch Vergiftung mit Phosphor schwindet das Glykogen aus der Leber ebenso prompt am schilddrüsenlosen Tier als am normalen. Auch diese Versuche bieten also keine Stütze für die Annahme, dass jene Unwirksamkeit des O_2-Mangels, des Hungers, der chlorierten Narkotika und endlich der Infektion auf den Eiweissstoffwechsel, welche Mansfeld und seine Mitarbeiter an schilddrüsenlosen Tieren nachgewiesen haben, die Folge einer schützenden Wirkung der Kohlehydrate wäre.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.

VII. Mitteilung.

Über den Mechanismus der Eisen- und Arsenwirkung.

Von

S. Neuschlosz.

Die Untersuchungen von G. Mansfeld[1]) über den Mechanismus der Blutbildung, hervorgerufen durch künstliche Anämie, Höhenklima und durch das Serum anämischer Tiere haben gezeigt, dass alle diese Eingriffe, welche in der Norm bekanntlich eine gesteigerte Blutbildung zur Folge haben, völlig unwirksam sind an Tieren, die ihrer Schilddrüse beraubt wurden.

Die Tatsache, dass der Schilddrüse ein gewisser Einfluss auf die blutbildenden Organe zukommt, musste schon längst auf Grund klinischer Beobachtungen angenommen werden. Dass die mächtigen Anreger der Blutbildung — das Höhenklima und die Anämie selbst — ihren Angriffspunkt in der Schilddrüse haben, zeigten die Versuche Mansfeld's.

Auf Grund dieser Erkenntnis musste gefragt werden, ob auch unsere mächtigsten Waffen bei der Bekämpfung von Anämien, das Eisen und das Arsen, in ähnlicher Weise ihre segensreiche Wirkung entfalten.

Auf Anregung von G. Mansfeld hatte ich die Frage untersucht, ob die blutbildende Wirkung von Eisen und Arsen an schilddrüsenlosen Tieren ebensowenig zustande kommt als die Wirkung des O_2-Mangels und der Anämie.

Um diese Frage zu entscheiden, hatte ich die Wirkung dieser beiden Arzneimittel an normalen und anämischen Tieren, und zwar an solchen mit exstirpierter und intakter Schilddrüse untersucht. Die Versuche wurden an Kaninchen angestellt. Das Blut wurde stets aus der Vene des mit Äther hyperämisierten Ohres gewonnen. Die Zählung der roten Blutkörperchen geschah genau nach den

1) Blutbildung und Schilddrüse. Pflüger's Arch. Bd. 152.

Vorschriften von Bürker. Bei jeder Einzelbestimmung wurden 160 Quadrate der Bürker'schen Kammer ausgezählt.

Die Hämaglobinbestimmungen wurden mit dem Fleischl-Miescher'schen Hämometer ausgeführt. In jeder Kammer wurden zehn Ablesungen gemacht.

I. Die Wirkung des Eisens auf nichtanämische Tiere.

Nachdem die blutbildende Wirkung des Eisens stets an anämischen Menschen und Tieren untersucht wurde, so finden sich in der Literatur keine Angaben darüber, ob auch an Tieren mit normalem Blut durch Eisen eine Vermehrung der Erythroceten stattfindet.

Zunächst wurde also an normalen und schilddrüsenlosen Tieren untersucht, ob durch Verabreichung von Eisensalzen eine Zunahme an Sauerstoffüberträgern stattfindet. Um dies zu erfahren, wurde den Tieren, nachdem die Zahl der Blutkörperchen und die Menge des Hämoglobins bestimmt war, täglich 4 mg Ferrum lacticum subkutan verabreicht und nach 12 Tagen die Wirkung des Eisens festgestellt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle I zu ersehen.

Tabelle I. **Wirkung der zwölftägigen Eisenbehandlung am nichtanämischen Tier.**

Versuchsnummer	Zahl der Erythrocyten vor der Behandlung Million	Zahl der Erythrocyten nach der Behandlung Million	Änderung %	Menge des Hämoglobins in 100 ccm Blut vor der Behandlung g	Menge des Hämoglobins in 100 ccm Blut nach der Behandlung g	Änderung %
			Normale Tiere.			
1.	5,520	6,550	+18	—	—	—
2.	5,970	6,650	+ 9	—	—	—
3.	6,140	6,100	± 0	10,8	12,5	+16
4.	6,045	6,535	+ 8	12,8	12,8	0
5.	4,980	6,170	+30	10,0	11,4	+14
6.	5,375	6,060	+11	10,1	10,0	0
7.	5,985	7,480	+25	10,2	11,5	+12
8.	5,695	6,180	+ 8	12,8	12,8	0
9.	5,450	5,780	+ 6	10,2	10,1	0
10.	5,120	6,280	+22	8,4	13,1	+35
	Im Mittel		+14	Im Mittel		+10
			Schilddrüsenlose Tiere.			
11.	5,280	4,330	—18	—	—	—
12.	6,680	4,520	—32	—	—	—
13.	5,725	5,250	— 7	10,0	8,4	—16
14.	5,715	4,940	—14	11,4	9,2	—18
15.	5,820	4,900	—15	9,7	10,4	+ 7
16.	6,400	4,420	—31	12,8	11,2	—12
17.	5,750	4,900	—14	10,4	9,9	— 5
	Im Mittel		—19	Im Mittel		— 9

Am normalen Tier sehen wir eine regelmässige Zunahme der roten Blutkörperchen. Sie fehlte nur in einem Versuch gänzlich, in den anderen neun Versuchen schwankt sie zwischen 6 und 30 %. Die Zunahme des Hämoglobins war an den normalen Tieren merkwürdigerweise sehr unkonstant. In der Hälfte der Fälle war überhaupt keine Steigerung zu beobachten, in den anderen Versuchen schwankte sie zwischen 12 und 35 %.

Am schilddrüsenlosen Tier erfolgte in allen Versuchen während der Eisenzufuhr eine wesentliche Verarmung an roten Blutkörperchen, und bis auf einen Versuch auch eine Abnahme des Hämoglobins.

Die Wirkung des Eisens am nichtanämischen Tier ist also völlig dieselbe als diejenige des Höhenklimas. Die Tiere Mansfeld's, welche 20 Tage lang in einer Höhe von 1015 m waren, erlitten ebenfalls eine Verminderung der Blutkörperzahl und des Hämoglobins, falls die Schilddrüse exstirpiert war. Obwohl die Entfernung der Schilddrüse schon an und für sich einen Verlust an Sauerstoffüberträgern nach sich zieht, müssen wir doch annehmen, dass das Eisen diese Abnahme zum mindesten beschleunigt, weil, wie schon Mansfeld gezeigt hat, nach der Exstirpation die Abnahme selbst nach 4 Wochen nie mehr als 9 % betrug.

Wir sehen also aus dieser ersten Versuchsreihe, dass das Eisen auch am nichtanämischen Tier eine mässige Neubildung roter Blutkörperchen bewirkt, diese Wirkung des Eisens aber nicht in Erscheinung tritt, ja sogar in einer hemmenden Wirkung sich äussert, falls die Tätigkeit der Schilddrüse ausgeschaltet ist.

II. Die Wirkung des Eisens am anämischen Tier.

Der Gang der Versuche war folgender: Nachdem das Blut der Tiere auf Blutkörperzahl und Hämoglobin untersucht war, erhielten sie salzsaures Phenylhydrazin subkutan. Zwei Tage nach der letzten Injektion wurde das Blut wieder untersucht, um den Grad der Anämie festzustellen. Eine Gruppe der Tiere wurde sich selbst überlassen, die andere erhielt täglich 4 mg Ferrum lacticum subkutan. Die Periode der Regeneration dauerte 12 Tage lang. Nach Ablauf dieser Zeit wurde abermals eine Blutuntersuchung gemacht, um zu sehen, ein wie grosser Teil des Verlustes in 12 Tagen ersetzt wurde. Diese Versuche wurden an 28 Kaninchen ausgeführt; von diesen waren 14 ihrer Schilddrüse beraubt, die anderen normal.

Tabelle II. **Regeneration des Blutverlustes an anämischen intakten Tieren.**

Versuchsnummer	Zahl der roten Blutkörperchen (norm.) vor Phenylhydrazin	Zahl der roten Blutkörperchen nach Phenylhydrazin	Verlust der roten Blutkörperchen %	Zahl der roten Blutkörperchen 12 Tage später	Regeneration der roten Blutkörperchen in Prozenten des Verlustes	Absolute Menge des Hämoglobins in 100 ccm Blut: vor Phenylhydrazin g	Absolute Menge des Hämoglobins in 100 ccm Blut: nach Phenylhydrazin g	Hämoglobinverlust %	Hämoglobin 12 Tage später g	Regeneration des Hämoglobins in Prozenten des Verlustes
Ohne Eisen										
25	5,890	3,100	49	4,400	**47**	—	—	—	—	—
26	6,510	3,180	51	4,020	**27**	—	—	—	—	—
27	6,370	3,895	39	5,700	**47**	12,9	5,7	55	10,3	**64**
28	5,360	3,610	33	4,070	**43**	10,5	5,2	50	9,4	**79**
29	5,445	1,900	65	3,900	**56**	9,1	2,9	68	9,4	**100**
30	5,850	2,820	51	4,200	**47**	10,4	4,01	66	6,7	**43**
31	6,510	3,950	39	4,800	**33**	11,3	6,4	43	8,2	**38**
	Im Mittel				**43**	Im Mittel				**65**
Mit Eisen										
18	5,850	3,850	34	6,110	**113**	—	—	—	—	—
19	6,000	3,000	50	4,350	**47**	—	—	—	—	—
20	6,870	3,840	44	6,050	**70**	13,8	6,1	56	13,1	**92**
21	5,850	4,110	30	5,220	**63**	10,2	6,9	32	10,2	**100**
22	5,395	3,100	42	4,570	**65**	10,8	4,3	59	9,5	**80**
23	5,540	1,915	65	4,700	**77**	10,0	3,2	69	9,3	**91**
24	6,705	3,185	52	5,270	**59**	13,1	3,9	69	12,18	**90**
	Im Mittel				**70**	Im Mittel				**91**

Tabelle III. **Regeneration des Blutverlustes an anämischen schilddrüsenlosen Tieren.**

Versuchsnummer	Zahl der roten Blutkörperchen (normal) vor Phenylhydrazin	Zahl der roten Blutkörperchen nach Phenylhydrazin	Verlust der roten Blutkörperchen %	Zahl der roten Blutkörperchen 12 Tage später	Regeneration der roten Blutkörperchen in Prozenten des Verlustes	Absolute Menge des Hämoglobins vor Phenylhydrazin in 100 ccm Blut (g)	Absolute Menge des Hämoglobins nach Phenylhydrazin in 100 ccm Blut (g)	Hämoglobinverlust %	Hämoglobin 12 Tage später g	Regeneration des Hämoglobins in Prozenten des Verlustes
Ohne Eisen										
40	6,265	3,585	42	4,200	**23**	9,9	6,0	42	8,7	**69**
41	6,370	2,215	65	3,400	**28**	10,5	4,3	61	7,2	**48**
42	6,620	3,665	46	4,020	**12**	10,2	5,2	48	6,3	**22**
43	6,550	3,710	43	4,170	**16**	10,4	5,1	51	7,1	**37**
44	5,610	2,860	49	3,200	**12**	10,2	4,9	52	7,1	**41**
45	6,130	3,870	38	4,390	**22**	10,8	5,8	46	7,5	**34**
Im Mittel					**19**	Im Mittel				**42**
Mit Eisen										
32	6,300	1,900	69	5,500	**81**	—	—	—	—	—
33	5,610	2,280	57	5,320	**90**	—	—	—	—	—
34	6,960	4,450	34	5,760	**54**	12,6	7,5	47	10,4	**60**
35	5,985	2,930	52	5,790	**97**	9,9	3,9	60	9,4	**91**
36	5,300	2,520	52	4,890	**82**	9,7	4,9	49	8,0	**64**
37	5,340	2,120	60	4,060	**59**	10,3	3,7	64	10,5	**100**
38	5,950	2,950	50	3,720	**27**	9,2	5,0	47	6,7	**36**
39	6,210	3,430	44	5,860	**87**	10,4	4,9	53	9,8	**90**
Im Mittel					**72**	Im Mittel				**74**

Wenn wir in Tabelle II die Blutregeneration am normalen Tier ins Auge fassen, so sehen wir, dass durch Zufuhr von Eisen der Ersatz des Blutes wesentlich beschleunigt wurde; eine Tatsache, die längst bekannt ist. Ohne Eisen war der Ersatz im Mittel für die Erythrocyten 43 %, für das Hämoglobin 65 % des Verlustes, mit Eisen stiegen die Werte auf 70 bzw. 91 %.

Wenn wir nun Tabelle III betrachten, so ergibt sich daraus in Übereinstimmung mit den Ergebnissen Mansfeld's, dass die schilddrüsenlosen Tiere die Fähigkeit einer Neubildung roter Blutkörperchen zum grossen Teil verloren haben. In 12 Tagen wurden bloss 19 % des Verlustes ersetzt. Der Ersatz des Hämoglobins aber war nur wenig beeinträchtigt, und so bestätigen diese Versuche die Behauptung von Mansfeld, dass nämlich die Schilddrüse bei der Hämoglobinbildung nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Nun fragt es sich, ob die beschleunigende Eisenwirkung auf die Blutbildung auch an Tieren ohne Schilddrüse zur Geltung kommt. Am nichtanämischen Tier (Tab. I) sahen wir, dass das Eisen analog dem O_2-Mangel eine Hemmung der Blutbildung bewirkt, wenn die Schilddrüse entfernt wurde. Beim anämischen Tier jedoch finden wir zwischen der Wirkung des O_2-Mangels und des Eisens einen wesentlichen Unterschied. Der O_2-Mangel erwies sich in den Versuchen Mansfeld's am anämischen schilddrüsenlosen Tier als völlig unwirksam; das Eisen hatte aber, wie aus Tabelle III zu ersehen ist, seine volle Wirkung entfaltet. Die Regeneration des Blutes, nach Entfernung der Schilddrüse, ging genau in dem Maasse vor sich als am intakten Tier.

Wir müssen aus diesen Versuchen schliessen, dass die Wirkung des Eisens auf die Blutbildung am anämischen Tier ganz und gar ohne Beteiligung der Schilddrüse zustande kommt. Die erste Versuchsreihe zeigte aber, dass das Eisen nur an solchen Tieren zu einer Vermehrung der roten Blutkörperchen führt, deren Schilddrüse in Tätigkeit ist, und daraus musste gefolgert werden, dass das Eisen ähnlich dem O_2-Mangel auf dem Wege der Schilddrüse seine Wirkung entfaltet. Diesen Widerspruch können wir nur so erklären, wenn wir annehmen, dass das Eisen am nichtanämischen Tier zu den Organen der Blutbildung in keine direkte Beziehung tritt, sondern durch seine Wirkung auf die Schilddrüse eine geringe Zunahme der Blutkörperchen bewirkt. Durch die Anämie aber scheinen die Stätten der Blutbildung erst für Eisen sensibilisiert zu werden, denn wir

sehen an anämischen Tieren, auch nach Ausschaltung der Schilddrüse, eine Regeneration der Blutkörperchen, welche genau so stark ist, als unter der Wirkung von Eisen am normalen anämischen Tier.

O. Loewi[1]) war der erste der darauf hinwies, dass das Eisen in bezug auf seine Stoffwechselwirkung Analogien mit der Wirkung des O_2-Mangels aufweist, und hatte angenommen, dass das Eisen ähnlich dem Arsen durch Herabsetzung der Oxydationskraft der Gewebe seine Wirkung entfaltet. Die Art der Wirkung findet ihren Ausdruck auch in unseren Versuchen, indem die Blutbildung durch Reizung der Schilddrüse zustande kommt. Diese Reizung der Schilddrüse ist aber keine spezifische Wirkung des Eisens, sondern des O_2-Mangels, den er eben durch seine herabsetzende Wirkung der Oxydationsprozesse gesetzt hat. Ausser dieser Wirkung sehen wir aber die spezifische Eisenwirkung, welche mit der Schilddrüse nichts zu tun hat. Diese richtet sich scheinbar direkt auf die Organe der Blutbildung, welche aber am normalen Tier dem Eisen gegenüber sich refraktär verhalten, und erst dann angreifbar sind, wenn im Körper eine Anämie besteht.

III. Die Wirkung des Arsens an nichtanämischen Tieren.

In dieser Versuchsreihe wurde untersucht, ob das Arsen an intakten Tieren mit normalem Blutbild die Blutbildung anregt, und wenn ja, ob diese Wirkung noch zustande kommt, wenn die Schilddrüse exstirpiert worden ist. Die Ergebnisse sind aus Tabelle IV zu ersehen. Die Arsenbehandlung dauerte 12 Tage lang. Die Tiere erhielten zu Beginn 0,1 mg Natrium arsenicosum subkutan, und diese Dosis wurde jeden zweiten Tag um 0,1 mg gesteigert, so dass die Tiere am elften und zwölften Tag 0,6 mg erhielten. Am dreizehnten Tag wurde das Blut untersucht.

Am normalen Tier erfolgte eine mässige Steigerung der Blutbildung, am schilddrüsenlosen Tier war von dieser Wirkung nichts zu sehen. Bis auf Versuch 69 hatte das Arsen überhaupt keine Wirkung auf die Blutbildung, denn die Abnahme der Blutkörperzahl erfolgt in diesem Maasse auch schon allein durch die Entfernung der Schilddrüse. Mit Sicherheit geht aus dieser Versuchsreihe hervor, dass die gesteigerte Blutbildung durch Arsen nicht eintritt, wenn die Schilddrüse entfernt ist.

1) In Noorden's Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels Bd. 2.

Tabelle IV. **Wirkung der zwölftägigen Arsenbehandlung an nichtanämischen Tieren.**

Versuch Nr.	Zahl der Erythrocyten vor der Behandlung	Zahl der Erythrocyten nach der Behandlung	Änderung in Proz.	Menge des Hämoglobins in 100 ccm Blut vor der Behandlung	Menge des Hämoglobins in 100 ccm Blut nach der Behandlung	Änderung in Proz.
			Normale Tiere.			
58	5,265	6,220	+18	11,4	13,3	+17
59	5,580	6,300	+13	10,45	10,5	0
60	5,425	5,775	+ 7	10,0	11,0	+10
61	5,990	6,305	+ 5	13,2	14,0	+ 5
62	5,380	6,230	+15	9,4	11,2	+19
63	6,080	5,600	— 7	9,0	10,3	+14
64	6,330	6,640	+ 5	10,3	10,1	0
65	5,250	6,600	+24	9,8	11,1	+13
Im Mittel			+10	Im Mittel		+ 8
			Schilddrüsenlose Tiere.			
66	5,850	5,190	—11	10,3	7,7	—26
67	5,050	4,690	— 7	9,7	9,6	0
68	5,220	5,300	0	9,7	9,7	0
69	4,050	3,040	—25	7,6	6,8	0
70	4,820	4,190	—13	8,8	8,3	— 6
71	6,250	5,690	— 9	11,1	10,2	— 8
Im Mittel			—11	Im Mittel		— 7

IV. Wirkung des Arsens an anämischen Tieren.

Die Tiere wurden auch hier mit Phenylhydrazin anämisch gemacht, und die Dosierung des Arsens war dieselbe als in den vorstehenden Versuchen.

(Tabelle V siehe auf S. 500.)

Aus den Versuchen geht hervor, dass am intakten Tier die Blutregeneration durch Arsen wesentlich beschleunigt wird. In Tabelle II sahen wir schon, dass anämische Tiere ohne jede Behandlung in 12 Tagen im Mittel 43 % der verlorenen Blutkörperchen und 65 % des Hämoglobinverlustes wiederersetzen. Durch Arsenbehandlung stiegen diese Zahlen auf 94 bzw. 84 %.

Wir sehen aber auch aus dieser letzten Versuchsreihe, dass Arsen im Gegensatz zum Eisen am schilddrüsenlosen Tier völlig ohne Wirkung war. Während der Arsenbehandlung war die Blutbildung noch etwas träger als an schilddrüsenlosen Tieren ohne jede Behandlung (Tab. III).

Wir müssen aus diesen Versuchen schliessen, dass die Wirkung des Arsens auf die Blutbildung vollkommen identisch ist mit jener des Höhenklimas. Sowohl am nichtanämischen als auch am anämischen Tier erfolgt eine gesteigerte Blutbildung nur an Tieren, welche ihrer Schilddrüse nicht beraubt wurden.

Tabelle V. **Regeneration des Blutverlustes unter der Arsenwirkung nach Giftanämie.**

Versuchsnummer	Zahl der roten Blutkörperchen vor Phenylhydrazin	Zahl der roten Blutkörperchen nach Phenylhydrazin	Verlust der roten Blutkörperchen %	Zahl der roten Blutkörperchen 12 Tage später	Regeneration der Blutkörperchen in Prozenten des Verlustes	Absolute Menge des Hämoglobins vor Phenylhydrazin in 100 ccm Blut g	Absolute Menge des Hämoglobins nach Phenylhydrazin in 100 ccm Blut g	Hämoglobinverlust %	Hämoglobin 12 Tage später g	Regeneration des Hämoglobins in Prozenten des Verlustes
Normale Tiere.										
46.	6,670	4,210	40	6,420	**90**	12,6	5,4	57	13,0	**104**
47.	5,610	3,695	34	5,700	**105**	11,7	6,4	45	13,05	**124**
48.	5,330	3,825	30	6,000	**146**	12,1	5,6	53	8,2	**40**
49.	5,390	3,805	30	5,155	**85**	13,8	7,8	43	11,85	**67**
50.	5,620	2,300	59	4,300	**60**	9,9	3,9	61	9,5	**93**
51.	6,330	2,830	55	5,520	**77**	11,5	5,7	50	10,0	**77**
	Im Mittel				**94**	Im Mittel				**84**
Schilddrüsenlose Tiere.										
52.	6,045	3,960	34	4,445	**23**	12,4	7,0	43	7,0	**0**
53.	6,215	3,590	42	3,860	**10**	12,2	7,0	42	7,1	**0**
54.	5,260	3,270	37	3,230	**0**	12,0	6,5	46	5,9	**0**
55.	6,630	3,990	40	4,460	**17**	12,0	7,5	37	9,3	**40**
56.	4,930	2,530	49	2,490	**0**	8,8	3,5	54	3,9	**8**
57.	4,650	2,410	48	2,820	**18**	7,8	3,9	50	4,6	**18**
	Im Mittel				**11**	Im Mittel				**11**

Aus der Wirkung des Arsens auf den Stoffwechsel geht, wie dies O. Loewi (l. c.) hervorhob, unzweideutig hervor, dass es, ähnlich dem Phosphor, durch primäre Oxydationsschädigung der Zellen seine Wirkungen entfaltet. Die vollkommene Analogie, welche wir zwischen der Wirkungsweise des mässigen O_2-Mangels (Höhenklima) und therapeutischer Arsendosen feststellen konnten, spricht ebenfalls dafür, dass die therapeutische Arsenwirkung in letzter Instanz die Folge von O_2-Mangel ist.

Auch das Eisen wirkt am normalen Tier auf die Blutbildung in derselben Weise. Es tritt keine Zunahme von Sauerstoffüberträgern ein, wenn die Schilddrüse nicht in Tätigkeit ist. Diese Wirkung des Eisens ist aber nur eine geringfügige und nebensächliche. Die wahre Eisenwirkung tritt erst in Erscheinung, wenn wir anämische Tiere mit Eisen behandeln. Die mächtige Beschleunigung der Blutregeneration ist von der Tätigkeit der Schilddrüse vollkommen unabhängig. Die Blutbildung schilddrüsenloser Tiere, welche sehr träge vor sich geht und weder durch O_2-Mangel noch durch Arsen anzuregen ist, erfährt durch das Eisen eine kolossale Beschleunigung, so dass die Regeneration des Blutes ebenso rasch erfolgt wie an intakten Tieren durch Behandlung mit Eisen.

Wir schliessen daraus, dass diese spezifische Wirkung des Eisens direkt auf die blutbildenden Organe gerichtet ist, welche aber auf Eisen erst ansprechen, wenn eine bestehende Anämie gewisse Veränderungen in ihnen geschaffen hat, oder anders ausgedrückt, wenn die Stätten der Blutbildung durch die Anämie für Eisen sensibilisiert wurden.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse.

VIII. Mitteilung.

Von

G. Mansfeld.

In einer Reihe von Arbeiten hatte ich zum Teil in Gemeinschaft mit meinen Mitarbeitern die Frage untersucht, ob bei jenen physiologischen und pathologischen Zuständen, welche durch gesteigerte Eiweisszersetzung charakterisiert sind, die Tätigkeit der Schilddrüse eine Rolle spielt. Aus diesen Untersuchungen hat sich herausgestellt, dass die gesteigerte Eiweisszersetzung, hervorgerufen durch Sauerstoffmangel, vor dem Hungertod und im infektiösen Fieber nicht in die Erscheinung tritt, wenn wir die Versuche an schilddrüsenlosen Tieren anstellen. Für den gesteigerten Eiweissstoffwechsel im Infektionsfieber wurde die Rolle der Schilddrüse an Kaninchen und Hunden untersucht, und die übereinstimmenden Ergebnisse an beiden Tierarten überzeugten uns von dem bedeutenden Einfluss der Schilddrüse auf diese charakteristische Begleiterscheinung der Infektion.

Die Versuche, welche ich in Gemeinschaft mit Fr. Müller über die Wirkung des O_2-Mangels auf die Schilddrüse, und diejenigen, welche ich mit E. Hamburger über die Ursache der prämortalen Eiweisszersetzung ausgeführt habe, wurden nur an Kaninchen angestellt, und so war es sehr wünschenswert, die festgestellten Tatsachen auch an Hunden nachzuprüfen, nachdem die Erfahrung nur zu oft gezeigt hat, dass an einer Tierspecies gewonnene Ergebnisse allein nicht geeignet sind, um aus ihnen allgemeine Schlüsse zu ziehen.

Die Versuche über Sauerstoffmangel haben gezeigt, dass dieser, hervorgerufen durch Blausäurevergiftung oder durch Einatmung O_2-armer Gasmischungen, für den Eiweissstoffwechsel erfolglos bleibt, wenn die Tätigkeit der Schilddrüse ausgeschaltet ist.

Dass die Erstickung auch am schilddrüsenlosen Hund, im Gegensatz zum normalen, keine Spur einer gesteigerten Eiweisszersetzung zur Folge hat, zeigen folgende zwei Versuche.

Die Hunde waren schon vor Beginn des Stoffwechselversuches tracheotomisiert und atmeten durch eine silberne Trachealkanüle.

Um sie der Wirkung des O_2-Mangels auszusetzen, wurde die Kanüle mit einer anderen, zu Respirationsversuchen geeigneten, luftdicht in der Trachea schliessenden Kanüle vertauscht. Nun wurde diese an zwei Speck'sche Ventile angeschlossen, wodurch die Aus- und Einatmungsluft getrennt wurde. Das Rohr für die Einatmungsluft wurde durch eine Schraubenklemme so weit verengt, bis das Tier deutliche Zeichen von Dyspnöe zeigte. Die Dyspnöe wurde in dieser Weise 30 Minuten lang unterhalten.

Hund A. (Normal.)

Gewicht 6300 g. Beginn der Karenz am 12. Dezember 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
14. Dez.	5750	25	75	4,06	
15. „	5550	100	80	3,86	
16. „	5300	73	75	3,81	
17. „	—	100	85	3,91	Von 5^h 10′ bis 5^h 50′ nachm. Einatmung gehindert.
18. „	5000	100	90	4,22	
19. „	4900	100	86	4,26	
20. „	4700	100	95	4,55	
21. „	4600	50	95	3,83	

Hund B. (Schilddrüsenlos.)

Gewicht 5400 g. Beginn der Karenz am 8. Dezember 1913.

Datum 1913	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
10. Dez.	5100	28	50	1,73	
11. „	4800	37	40	1,56	
12. „	4750	27	36	1,66	
13. „	4700	35	40	1,70	Von 4^h 15′ bis 4^h 45′ nachm. Einatmung gehindert.
14. „	4550	37	40	1,75	
15. „	4500	35	40	1,65	
16. „	4400	35	40	1,70	
17. „	4200	35	40	1,74	

Wir sehen, dass die Behinderung der Atmung, welche absichtlich am schilddrüsenlosen Tier übertrieben wurde, so dass das Tier B während des Versuchs starkes Zittern der Muskulatur zeigte, ohne jede Wirkung für den Eiweissstoffwechsel blieb.

Die Unwirksamkeit der Blausäure am schilddrüsenlosen Tier zeigt der folgende Versuch:

Hund C. (Schilddrüsenlos.)

Exstirpation der Schilddrüse am 19. Februar 1914. Gewicht 5200 g. Beginn der Karenz am 23. Februar 1914.

Datum 1914	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
25. Febr.	5040	60	50	1,98	
26. „	4940	86	62	2,37	
27. „	4800	38	52	1,63	
28. „	4650	30	66	1,98	
1. März	4550	34	58	1,80	
2. „	4450	70	64	1,97	5^h nachmittag: 5 mg CNH subkutan.
3. „	4400	84	62	1,73	
4. „	4350	90	58	1,75	
5. „	4250	50	54	1,71	
6. „	4200	38	66	1,73	
7. „	4150	70	58	1,68	
8. „	4050	60	50	1,55	

Genau wie bei den Kaninchen erfolgte auch hier nach der Blausäureeingabe eine verminderte N-Ausscheidung.

Schliesslich hatte ich an einem schilddrüsenlosen Hund die Stickstoffausscheidung bis zum Hungertode verfolgt.

Hund D. (Schilddrüsenlos.)

Exstirpation der Schilddrüse Anfang Mai 1914. Gewicht 5020 g. Beginn der Karenz am 21. Mai 1914. Vom 24. Mai bis 1. Juni wurde an diesem Tier ein Gesamtstoffwechselversuch ausgeführt. (Siehe Versuch XXVIII in Pflüger's Archiv Bd. 161 S. 425.)

Datum 1914	Körpergewicht g	Wasseraufnahme ccm	Diurese ccm	N-Ausscheidung durch Harn g	Bemerkungen
24. Mai	4600	20	64	1,36	
25. „	4525	100	64	1,68	
26. „	4460	100	62	1,41	
27. „	4400	115	54	1,43	
28. „	4380	120	56	1,57	
29. „	4280	90	46	1,44	
30. „	4200	80	48	1,55	
31. „	4100	60	46	1,34	
1. Juni	—	60	38	1,22	
2. „	3990	60	38	1,22	
3. „	3900	28	28	1,30	
4. „	—	28	28	1,30	
5. „	3840	20	26	1,24	
6. „	—	32	54	1,54	
7. „	3580	32	54	1,54	
8. „	3540	75	45	1,00	
9. „	3500	40	30	1,12	
10. „	3450	20	40	1,40	
11. „	3380	26	45	1,34	
12. „	3300	46	20	**0,66**	
13. „	3200	30	48	**0,65**	Nachmittag Exitus.

Am 24. Tage der Karenz verendete das Tier, und in den letzten 2 Tagen, an welchen bei normalen Tieren die mächtige prämortale Eiweisszersetzung erfolgt, war am schilddrüsenlosen Hund eine Verminderung der N-Ausscheidung zu beobachten. Also auch am Hund tritt der Hungertod ein, ohne dass der Eiweissbestand vorher in erhöhtem Maasse angegriffen würde, falls das Tier seiner Schilddrüse beraubt ist.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Über die Unwirksamkeit der Antipyretika gegenüber dem Adrenalin.

Von

G. Mansfeld und **B. Purjesz.**

Im Jahre 1912 erschien in der Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie (Bd. 10 S. 78) eine ausführliche Arbeit von Emil Starkenstein unter dem Titel „Der Mechanismus der Adrenalinwirkung". In dieser Arbeit wurde eine Reihe von Versuchen ausgeführt, welche, wie es scheint, die antagonistische Wirkung von Antipyretika gegenüber dem Adrenalin beweisen. Starkenstein hatte in diesen Versuchen an gleichschweren Kaninchen die Zuckerausscheidung nach Adrenalininjektion bestimmt, wobei ein Teil der Tiere während der Adrenalininjektion unter der Wirkung von Antipyrin, Na-Salizylikum, Na-Benzoikum und Chinin stand. Die Ergebnisse dieser Versuche führten den Verfasser zu dem Schluss, dass die Antipyretika den Sympathicus lähmen und dem Adrenalin direkt antagonistisch wirken.

Diese Schlussfolgerung wäre, falls sie sich als Tatsache erweisen würde, für den Mechanismus der antipyretischen Wirkung von höchster Bedeutung. Die Untersuchungen der letzten Zeit erbrachten Beweise dafür, dass die gesteigerte Wärmebildung im Fieber, auch nach Ausschaltung des Nervensystems, ungehindert fortbesteht als Ausdruck einer dauernden Erregung, in welcher sich die wärmeerzeugenden Organe des fiebernden Organismus befinden[1]).

Es handelt sich demnach um eine periphere Erregung, welche höchstwahrscheinlich durch gewisse Hormone bewirkt werden; und so gelang es auch O. Loewi[2]), zu zeigen, dass diese periphere Erregung der wärmebildenden Organe im Wärmestichfieber mit der Tätigkeit der Schilddrüse aufs engste zusammenhängt. Für das in-

1) Vgl. die Mitteilung in Pflüger's Arch. Bd. 161 S. 430. 1915.
2) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 28.

fektiöse Fieber hatten Mansfeld und Ernst[1]) den Beweis erbracht, dass die Wärmebildung überhaupt nicht gesteigert wird, wenn die Schilddrüse vorher entfernt wird.

Wenn wir nun, an der Hand der Versuche Starkenstein's annehmen, dass die Antipyretika eine peripher lähmende Wirkung entfalten, ja sogar gegenüber einem so wichtigen Hormon, wie es das Adrenalin ist, direkt antagonistisch wirken, so würde sich daraus als nächste Aufgabe ergeben, den Wirkungsmechanismus der Antipyretika einer erneuerten Untersuchung zu unterwerfen und namentlich daraufhin zu prüfen, ob sie nicht doch neben der zentralen Steigerung der Wärmeabgabe auch noch jenen Faktoren gegenüber antagonistisch wirken, welche im Fieber für die gesteigerte Wärmebildung die Verantwortung tragen.

Bevor wir uns jedoch dieser mühsamen Arbeit unterworfen hätten, hielten wir es für ratsam die Versuche Starkenstein's nachzuprüfen und zu ergänzen.

I. Die Besprechung der Versuche Starkenstein's.

Die Versuche Starkenstein's hatten den Zweck, zu untersuchen, ob die Antipyretika die Adrenalinwirkung hemmen. Es wurde also die glykosurieerzeugende Wirkung des Adrenalins quantitativ an solchen Tieren festgestellt, denen 1 Stunde vorher ein Antipyretikum gegeben wurde, und diese mit jener Wirkung verglichen, welche an einem gleichschweren Kontrollkaninchen beobachtet wurde. Zu dieser Versuchsmethodik bemerkt Starkenstein folgendes: „Als Maassstab für die Adrenalinwirkung wird neben der Gefässwirkung allgemein die Glykosurie gewählt, weil sie am normalen Kaninchen ein stets mit Sicherheit zu erzeugendes Symptom darstellt und, bei Einhaltung gewisser Bedingungen, auch einen ziemlich konstanten Ablauf zeigt, so dass Hemmung und Förderung deutlich zum Ausdruck kommen."

Über die hemmende Wirkung von Salizylsäure wurden vier Versuche angestellt. Der vierte Versuch (Nr. 33) kann nicht zur Beweisführung herangezogen werden, nachdem die zwei Versuchstiere durch je 1 g Na-Salizylikum so schwer vergiftet waren, dass sie 5 Stunden nach der Adrenalininjektion als moribund bezeichnet wurden, und wir nicht wissen, wie lange dieser Zustand schon bestanden hat.

1) Vgl. die Mitteilung in Pflüger's Arch. Bd. 161 S. 399. 1915.

In den anderen drei Versuchen war die Zuckerausscheidung:

Kontrolltiere: . . . 2,68 g, 2,33 g, 1,02 g.
Salizyltiere: . . . . 0,48 g, 1,09 g, 1,05 g.

Die Tiere waren von annähernd gleichem Gewicht.

Über die hemmende Wirkung von Antipyrin wurden zwei Versuche angestellt, und zwar:

Versuch 34.

Kontrolltier von 1540 g schied auf 2 mg Adrenalin **2,33 g** Zucker aus. Versuchstier von 1700 g Gewicht erhielt erst 1,0 g Antipyrin, dann 2 mg Adrenalin und schied **0,39 g** Zucker aus.

Versuch 35.

Kontrolltier, 1200 g. 2 mg Adrenalin = **2,81 g** Zucker. Versuchstier, 1500 g. 1 g Antipyrin + 2 mg Adrenalin = **1,39 g** Zucker.

Über Chininwirkung sind zwei Versuche angestellt worden. Das eine Tier hatte unter Chininwirkung durch 2 mg Adrenalin 0,70 g Zucker ausgeschieden, das andere ebenfalls unter Chininwirkung 1,93 g Zucker. Kontrollversuche fehlen hierzu.

Wir ersehen aus diesen Versuchen, dass in der Tat mit einer einzigen Ausnahme das Kontrolltier stets mehr Zucker in 5 Stunden ausgeschieden hat als das andere Tier, welches mit einem Antipyretikum vorbehandelt wurde.

Allerdings ergibt sich schon aus dem Vergleich der Kontrolltiere, dass von einer Konstanz der Zuckerausscheidung nicht die Rede ist. Wir sehen an nicht vorbehandelten Tieren durch gleich grosse Dosen von Adrenalin eine Zuckerausscheidung von: 2,68 g; 2,33 g; 1,02 g; 1,50 g; 2,81 g; 0,53 g; 2,80 g; 2,33 g.

Die maximale Differenz beträgt also unter den Kontrolltieren **81 %**.

An den vorbehandelten Tieren wurden folgende Werte gefunden: 0,48 g; 1,09 g; 1,05 g; 0,39 g; 1,39 g; 0,70 g; 1,90 g.

Nicht weniger als vier von den sieben Werten sind beträchtlich höher als diejenigen, welche auch an normalen Tieren gefunden wurden (1,02 und 0,53 g). Es könnte also auch angenommen werden, dass es vielleicht nur Zufall war, dass in den Versuchen stets die Kontrolltiere mehr Zucker ausscheiden, als die Versuchstiere. Wenn wir aber die Mittelzahlen vergleichen so ergibt sich, dass die Kontrolltiere im Mittel 2,0 g Zucker ausscheiden, die vorbehandelten Tiere aber nur 1,04 g, also kaum mehr als die Hälfte. Wir müssen also

sagen, dass auf Grund dieser Versuche Starkenstein nicht mit Unrecht gefolgert hat, dass die Antipyretika die Wirkung des Adrenalins hemmen.

II. Eigene Versuche.

Zunächst musste entschieden werden, ob man überhaupt berechtigt ist, die Frage mit der Methode von Kontrolltieren zu entscheiden, mit anderen Worten, ob die glykosurische Wirkung des Adrenalins an verschiedenen Tieren auch nur nahezu konstant ist. Obzwar schon aus den Normalversuchen Starkenstein's das Gegenteil ersichtlich ist, hatten wir eine Reihe von Versuchen ausgeführt, in welchen Kaninchen von verschiedenem Gewicht immer dieselbe Adrenalinmenge von 0,5 und 1,0 mg subkutan injiziert wurde. Den Harn, welcher in 24 Stunden nach der Injektion sezerniert wurde, hatten wir quantitativ gesammelt und seinen Zuckergehalt polarimetrisch bestimmt. Als Polarisationsapparat benutzten wir einen grossen Polarimeter von Schmidt und Haensch mit elektrischer Beleuchtung.

Die Versuche sind aus folgenden Tabellen ersichtlich:

Tabelle I.

Die Wirkung von 0,5 mg Adrenalin subkutan.

Versuchs-Nr.	Gewicht d. Kaninchens g	Diurese ccm	Zuckerausscheidung g
7.	1050	45	Spuren
9.	1100	85	0,170
27.	1320	55	Spuren
14.	1350	40	1,60
8.	1500	50	2,50
10.	2230	120	0
15.	2500	180	4,32
13.	2600	190	5,7
11.	2920	120	3,6

Tabelle II.

Die Wirkung von 1,0 mg Adrenalin subkutan.

Versuchs-Nr.	Gewicht d. Kaninchens g	Diurese ccm	Zuckerausscheidung g
1.	1350	130	2,60
2.	1450	60	1,68
18.	1500	80	1,12
22.	1600	80	0,80
23.	1600	55	2,42
25.	1670	100	0,60
26.	2500	160	3,84
29.	2600	220	3,08

Die Versuche sind in beiden Tabellen nach aufsteigendem Körpergewicht geordnet. Er wäre wahrlich schwerlich, entscheiden zu wollen, von welchen Bedingungen die Grösse der Zuckerausscheidung beherrscht wird. Wir sehen ein systemloses Durcheinander, aus dem wir das eine mit Sicherheit erfahren, dass wir nämlich aus der Grösse der Zuckerausscheidung verschiedener Tiere weder auf eine Hemmung, noch auf eine Förderung der Adrenalinwirkung schliessen dürfen.

Nachdem die Bedingungen der glykosurischen Adrenalinwirkung völlig unbekannt sind und bei derselben eine ganze Reihe von unbekannten Faktoren eine Rolle spielen, war es sehr zweifelhaft, dass es gelingen würde, an ein und demselben Tier die hemmende Wirkung der Antipyretika auf den Adrenalindiabetes festzustellen. Immerhin musste dies versucht werden, und zwar einmal in normalem Zustand, dann unter der Wirkung des Antipyretikums und dann wieder in normalem Zustand. Bei diesen Versuchen wurde peinlich darauf geachtet, dass die Tiere während des ganzen Versuches unter völlig gleichen Bedingungen verblieben, und zwischen den einzelnen Versuchstagen war immer mindestens eine Erholungszeit von 48 Stunden eingehalten.

Die Ergebnisse sehen wir aus folgenden Tabellen.

Am zweiten Versuchstage wurde $^1/_2$ Stunde vor der Adrenalininjektion das Antipyretikum subkutan verabreicht.

Tabelle III.

Versuche mit Antipyrin.

Versuchsnummer	Körpergewicht g	I. Versuchstag: Adrenalin allein		II. Versuchstag: Antipyrin u. Adrenalin		III. Versuchstag: Adrenalin allein	
		Diurese ccm	Zucker g	Diurese ccm	Zucker g	Diurese ccm	Zucker g
3.	1500	70	0,85	85	0,84	120	1,19
6.	1600	85	0,68	120	0,37	30	1,32
19.	2600	220	3,08	200	2,40	190	5,70
21.	1350	130	2,60	60	1,20	40	1,60
4.	2500	160	3,84	180	2,80	180	4,32
17.	1600	55	2,42	90	0,50	110	0
12.	1500	90	0,32	70	1,12	100	1,40

Aus Tabelle III sehen wir, dass in der Tat mit einer einzigen Ausnahme am zweiten Versuchstage eine wesentlich verminderte Zuckerausscheidung erfolgt ist als an den anderen Tagen, so dass

man in der Tat geneigt wäre, eine hemmende Wirkung des Antipyrins gegenüber Adrenalin anzunehmen.

Tabelle IV.

Versuche mit salizylsaurem Natron.

Versuchsnummer	Körpergewicht	I. Versuchstag: Adrenalin allein		II. Versuchstag: Antipyrin u. Adrenalin		III. Versuchstag: Adrenalin allein	
		Diurese	Zucker	Diurese	Zucker	Diurese	Zucker
	g	ccm	g	ccm	g	ccm	g
16.	1320	100	0,60	35	0	40	0
20.	1400	110	0,44	—	Spuren	—	0
28.	2200	150	1,20	200	4,0	100	1,90
31.	2500	100	1,60	140	0	90	Spuren
24.	—	60	1,20	100	2,0	110	2,42
30.	1700	45	1,87	75	0	80	0,58

Auch an den Tagen, an welchen Na-Salizylikum gegeben wurde (siehe Tab. IV), war die Zuckerausscheidung von sechs Versuchen viermal überhaupt nicht eingetreten, einmal war sie erhöht, einmal lag sie zwischen den zwei normalen Werten.

Allerdings lehrten uns weitere Versuche, dass die Zuckerausscheidung durch drei gleichgrosse Adrenalingaben am selben Tier keineswegs auch nur annähernd gleiche Werte erreicht; es ist aber doch nicht anzunehmen, dass es blinder Zufall sei, dass sowohl in den Versuchen von Starkenstein als auch in unseren eigenen Versuchen immer gerade am Tage der Antipyrin- oder Salizylbehandlung die Zuckerausscheidung vermindert sei. Es muss also zugegeben werden, dass mit Antipyretika vorbehandelte Kaninchen durch gleiche Gaben Adrenalin weniger Zucker ausscheiden als normale; aber gleichzeitig soll betont werden, dass die glykosurische Wirkung des Adrenalins nicht nur an verschiedenen Individuen, sondern auch an ein und demselben Tier so enormen Schwankungen unterworfen ist, dass sie keineswegs geeignet ist, aus ihr auf eine Hemmung oder Förderung der Adrenalinwirkung mit Sicherheit zu schliessen.

Als Beleg für diese Behauptung teilen wir drei Versuche mit, in welchen an ein und demselben Tier dreimal hintereinander die reine Adrenalinwirkung bestimmt wurde. Zwischen jeder Injektion war eine Zwischenzeit von mindestens 48 Stunden eingehalten worden.

Versuch 37.

Kaninchen, 1900 g. 7. Oktober 1913, nachm. 4h: 1 mg Adrenalin. In 24 Stunden ausgeschieden 80 ccm Harn mit **2,56 g** Zucker. — 9. Oktober 1913, nachm. 1h 25′: 1 mg Adrenalin. In 24 Stunden ausgeschieden 140 ccm Harn mit **4,4 g** Zucker. — 11. Oktober 1913, mittags 12h: 1 mg Adrenalin. In 24 Stunden ausgeschieden 90 ccm Harn mit **4,6 g** Zucker.

Versuch 38.

Kaninchen, 1500 g. 24. November 1913, nachm. 5h: 1 mg Adrenalin. In 24 Stunden ausgeschieden 80 ccm Harn mit **1,12 g** Zucker. — 26. November 1913, nachm. 5h: 1 mg Adrenalin. In 24 Stunden ausgeschieden 60 ccm Harn mit **0,24 g** Zucker. — 1. Dezember 1913, nachm. 4h: 1 mg Adrenalin. In 24 Stunden ausgeschieden 80 ccm Harn mit **0 g** Zucker.

Versuch 39.

Kaninchen, 1800 g. 24. November 1913, nachm. 5h: 1 mg Adrenalin. In 24 Stunden ausgeschieden 100 ccm Harn mit **2,0 g** Zucker. — 26. November 1913, nachm. 5h: 1 mg Adrenalin. In 24 Stunden ausgeschieden 90 ccm Harn mit **3,0 g** Zucker. — 1. Dezember 1913, nachm. 4h: 1 mg Adrenalin. In 24 Stunden ausgeschieden 90 ccm Harn mit **0,9 g** Zucker.

Was wir also über die Inkonstanz der Zuckerausscheidung an verschiedenen Tieren und an ein und demselben Tier aus unseren Versuchen erfahren haben, spricht entschieden gegen die Brauchbarkeit dieser Methode zur quantitativen Prüfung der Adrenalinwirkung. Die Tatsache aber, dass doch in fast allen Versuchen das mit einem Antipyretikum vorbehandelte Tier weniger Zucker ausscheidet als das Kontrolltier oder dasselbe, aber nicht vorbehandelte Tier, nötigt zu einer weiteren Prüfung der hemmenden Wirkung antipyretischer Mittel auf die Zuckerausscheidung.

Starkenstein hatte aus seinen diesbezüglichen Versuchen den Schluss gezogen, dass die Antipyretika durch periphere Lähmung des Sympathicus dem Adrenalin direkt antagonistisch wirken. Den naheliegenden Einwand, dass es sich um eine verminderte Zuckerausscheidung infolge der Antipyretika handelt, suchte er durch Versuche zu entkräften, in welchen er die Zuckerausscheidung nach Infusion von Zuckerlösungen prüfte. Das salizylsaure Natron hatte in zwei Versuchen keinen hemmenden Einfluss auf die Ausscheidung des infundierten Zuckers, denn das mit Salizyl vorbehandelte Tier schied mehr Zucker aus als das normale. Nun wissen wir, dass nach Zuckerinfusionen die Ausscheidung des Zuckers sehr verschieden sein kann, selbst wenn wir die äusseren Versuchsbedingungen völlig

gleich gestalten. Es wird ja nur ein geringer Bruchteil des eingeführten Zuckers ausgeschieden, der grössere Teil zurückgehalten oder verbraucht. So wurden von 1,0 g Zucker in den Versuchen Starkenstein's 0,12 g Zucker, von 1,5 g Zucker 0,32 g Zucker durch das normale Tier ausgeschieden. Die vorbehandelten Tiere schieden von 1,4 g Zucker 0,27 g Zucker und von 1,5 g Zucker 0,45 g Zucker aus.

Aus solchen Versuchen sind wir nicht berechtigt, auf das intakte Ausscheidungsvermögen der Niere zu schliessen, denn wir begegnen dabei völlig unbekannten Faktoren, welche, wie z. B. der Glykogengehalt der Tiere, der momentane Ernährungszustand der Zellen usw., die Grösse der Zuckerretention bestimmen.

Es ist daher gute Sitte geworden, nach dem Zuckergehalt des Blutes zu fragen, wenn wir über die Grösse der Zuckermobilisierung Aufschluss gewinnen wollen. Wenn wir also danach fragen, ob die Antipyretika die diabetische Wirkung des Adrenalins antagonisieren, so lässt sich diese Frage nur durch die Bestimmung des Blutzuckergehaltes eindeutig entscheiden.

Um diese Entscheidung zu treffen, wurde in den folgenden Versuchen die durch Adrenalin herbeigeführte Hyperglykämie an normalen und an solchen Tieren festgestellt, welche $^1/_2$ Stunde vor dem Adrenalin Antipyrin erhielten. In diesen Versuchen erhielten die Tiere genau 0,1 mg Adrenalin und 0,05 g Antipyrin pro 100 g Körpergewicht.

Das Blut wurde nach Schenck enteiweisst, die enteiweisste und vom Schwefelwasserstoff befreite Flüssigkeit auf 100 ccm gebracht und in je 20 oder 30 ccm dieser Lösung zwei Zuckerbestimmungen nach Bertrand ausgeführt.

Versuch 43. (Normal.)

Kaninchen, 1200 g. Vorm. 10^h: 1,2 mg Adrenalin. Blutentziehung 11^h: 19,9 ccm. 30 ccm verbrauchen $KMnO_4$: $\left\{\begin{matrix}a = 27,7\\b = 27,4\end{matrix}\right\}$ = 41,6 mg Cu = 20,8 mg Dextrose · 3,3 = 68,64 mg. Dextrose. Blutzucker: **0,344** %.

Versuch 45. (Normal.)

Kaninchen, 1700 g. Nachm. 3^h 30′: 1,7 mg Adrenalin. Blutentziehung 4^h 25′: 20,2 ccm. 20 ccm verbrauchen $KMnO_4$: $\left\{\begin{matrix}a = 17,6\\b = 17,7\end{matrix}\right\}$ = 26,72 mg Cu = 13,36 mg Dextrose · 5 = 66,8 mg Dextrose. Blutzucker: **0,330** %.

Versuch 46. (Normal.)

Kaninchen, 1300 g. Vorm. 9 h 30′: 1,3 mg Adrenalin. Blutentziehung 10 h 30′: 18,2 ccm. 20 ccm verbrauchen $KMnO_4$: $\left\{\begin{matrix}a = 20{,}6\\b = 20{,}7\end{matrix}\right\}$ = 31,25 mg Cu = 15,62 mg Dextrose · 5 = 78,10 mg Dextrose. Blutzucker: **0,424** %.

Versuch 40. (Antipyrin.)

Kaninchen, 1200 g. Nachm. 2 h: 0,6 g Antipyrin. 2 h 30′: 1,2 mg Adrenalin. Blutentziehung 3 h 30′: 16,1 ccm. 20 ccm verbrauchen $KMnO_4$ [1]): $\left\{\begin{matrix}a = 14{,}2\\b = 13{,}9\end{matrix}\right\}$ = 22,19 mg Cu = 10,87 mg Dextrose · 5 = 54,35 mg Dextrose. Blutzucker: **0,33** %.

Versuch 42. (Antipyrin.)

Kaninchen, 1300 g. Vorm. 9 h 20′: 0,7 g Antipyrin. 10 h: 1,3 mg Adrenalin. Blutentziehung 11 h: 9,9 ccm. 30 ccm verbrauchen $KMnO_4$: $\left\{\begin{matrix}a = 15{,}7\\b = 15{,}9\end{matrix}\right\}$ = 23,8 mg Cu = 11,9 mg Dextrose · 3,3 = 39,27 mg Dextrose. Blutzucker: **0,396** %.

Versuch 44. (Antipyrin.)

Kaninchen, 1200 g. Nachm. 3 h 20′: 0,6 g Antipyrin. 4 h: 1,2 mg Adrenalin. Blutentziehung 5 h: 11,6 ccm. 20 ccm verbrauchen $KMnO_4$: $\left\{\begin{matrix}a = 9{,}7\\b = 9{,}8\end{matrix}\right\}$ = 14,72 mg Cu = 7,36 mg Dextrose · 5 = 36,80 mg Dextrose. Blutzucker: **0,317** %.

Versuch 47. (Antipyrin.)

Kaninchen, 1300 g. Vorm. 9 h 30′: 0,6 g Antipyrin. 10 h: 1,3 mg Adrenalin. Blutentziehung 11 h: 19,1 ccm. 20 ccm verbrauchen $KMnO_4$: $\left\{\begin{matrix}a = 19{,}7\\b = 20{,}2\end{matrix}\right\}$ = 30,04 mg Cu = 15,02 mg Dextrose · 5 = 75,10 mg Dextrose. Blutzucker: **0,393** %.

Den drei normalen Werten: 0,344 %, 0,330 %, 0,424 % stehen folgende Werte gegenüber: 0,396 %, 0,317 %, 0,393 %, 0,330 %.

Es ist durch diese Versuche erwiesen, dass die Wirkung des Adrenalins auf den Blutzuckergehalt durch Antipyrin nicht im mindesten behindert wird. Es handelte sich daher in den Versuchen von Starkenstein höchstens um eine verminderte Zuckerausscheidung.

---

1) In diesem Versuch war 1 ccm $KMnO_4$ = 1,57 mg Cu, in allen anderen = 1,51 mg Cu.

Zusammenfassung.

1. Die glykosurische Wirkung des Adrenalins erwies sich nicht nur an verschiedenen Individuen, sondern auch an ein und demselben Tier als völlig inkonstant, so dass aus der Grösse der Zuckerausscheidung auf eine Hemmung oder Förderung der Adrenalinwirkung zu schliessen unzulässlich erscheint.

2. In fast allen Versuchen war der Adrenalindiabetes ein und desselben Tieres an jenem Tage schwächer, an welchem das Tier mit einem Antipyretikum vorbehandelt wurde; es konnte also die Angabe Starkenstein's über die Abschwächung des Adrenalindiabetes durch Antipyretika bestätigt werden.

3. Dass aber die Antipyretika doch nicht dem Adrenalin antagonistisch wirken, wie es von Starkenstein angenommen wurde, zeigten Versuche, in welchen die Adrenalinhyperglykämie an normalen und mit Antipyrin vorbehandelten Tieren fast identische Werte erreichte.

Die Annahme einer peripheren Lähmung des Sympathicus durch Antipyretika entbehrt also jeder experimentellen Stütze.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Budapest.)

Über den Mechanismus der Glykogenmobilisierung.

Von

Paula Blum.

Die vielen Untersuchungen, welche der grundlegenden Entdeckung Cl. Bernard's über das Leberglykogen folgten, liessen die Leber als wichtigsten Regulator des Kohlehydratstoffwechsels erkennen. Die Bedeutung des Leberglykogens als Reservestoff, die Umwandlung desselben nach dem jeweiligen Bedarf der Organe in Zucker ist zur Genüge bekannt und stellt eine jener feinen Regulationen dar, deren geringste Störung zu schweren pathologischen Veränderungen des Kohlehydratstoffwechsels führt. Die schwierige, auch heute noch nicht genügend bekannte Frage nach Art und Weise des Glykogenauf- und -abbaues lenkte die Aufmerksamkeit von einer zweiten, nicht minder interessanten Frage ab. Es ist bekannt, dass, sobald die Zellen unserer Organe — sei es infolge von Hunger, sei es durch übermässige Leistungen — Not leiden, das Glykogen die Leber verlässt, um auf dem Wege der Blutbahn die darbenden Organe zu erreichen und daselbst die Not zu lindern.

Über die Verbindungswege, auf welchen die Nachricht von den Organen zur Leber gelangt, ist uns aber nichts Bestimmtes bekannt. Jene Tatsache, dass unter physiologischen Bedingungen auch während der Inanition und angestrengter Muskelarbeit der Zuckergehalt des Blutes unverändert bleibt, legte den Gedanken nahe, dass die geringste Abnahme des Blutzuckergehaltes selbst zu einer Liquidation des Leberglykogens führt, diese aber sofort aufhört, sobald das Blut seinen normalen Zuckergehalt wieder erreicht hat. Obzwar diese Möglichkeit unser Kausalitätsbedürfnis befriedigt, müssen wir doch fragen, ob sie auch die zutreffende ist. Es sind ja eine ganze Reihe von Möglichkeiten denkbar, welche die Verbindung zwischen Organen und Zuckerdepot zu erklären vermögen. Die erste Frage, welche der Entscheidung harrt, ist jene, ob die Koordination zwischen den zuckerbedürftigen Organen und der Leber auf dem Wege der Blut-

bahn, also durch chemische Beschaffenheit des Blutes oder durch die Vermittlung des Nervensystems infolge nervöser Reize aufrechterhalten wird. Für die Möglichkeit einer Beteiligung des Nervensystems spricht jene Tatsache, dass eine plötzliche und grobe Reizung eines bestimmten Hirnteiles (Zuckerzentrum) auf dem Wege peripherer Nerven zur Leber gelangt und daselbst eine rasche Umwandlung von Glykogen in Zucker mit allen ihren Folgen veranlasst.

Durch die Untersuchungen namentlich von L. Pollak[1]) kennen wir eine ganze Reihe von chemischen Substanzen, welche durch zentrale Reizung eine Mobilisierung von Glykogen bewirken, und so ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass jenes Zuckerzentrum, welches sich für pathologische Zustände des Kohlehydratstoffwechsels als so wichtig erwies, auch bei der physiologischen Glykogenmobilisierung eine Rolle spielt.

Um diese Frage auf Anregung von G. Mansfeld zu entscheiden, untersuchte ich an Kaninchen den Glykogenschwund der Leber infolge exzessiver Muskelarbeit (Strychninkrämpfe) nach Nervendurchtrennung.

Es ist bekannt, dass nach beiderseitiger Splanchnikotomie jeder Einfluss des Zuckerzentrums auf das Leberglykogen aufgehoben wird, und so musste zunächst der Einfluss der Strychninkrämpfe auf das Reserveglykogen an Tieren untersucht werden, an denen beiderseits die Splanchnici durchschnitten wurden. Dieser Eingriff wurde nach Eröffnung der Bauchhöhle in üblicher Weise unter strengsten aseptischen Kautelen durchgeführt. Überdies hatte ich eine Reihe von Versuchen nach Durchtrennung der Vagi in der Bauchhöhle (genau unterhalb des Zwerchfells) ausgeführt, um eine eventuelle Rolle dieser Nerven für den Zuckerstoffwechsel nicht zu übersehen, wissen wir doch, dass eine zentripetale Reizung des Vagus zur Hyperglykämie, also zur Liquidation von Glykogen führt.

Nachdem die Tiere von der Operation völlig erholt waren, wurden sie so lange mit geringen Strychninmengen vergiftet, bis heftige Krämpfe eintraten, welche meistens die Tiere schliesslich töteten. War dies nicht der Fall, so wurden sie nach vier bis fünf heftigen Krämpfen durch Nackenschlag getötet und ihre Leber nach Pflüger sofort verarbeitet. 24 Stunden vor der Strychninbehandlung bekamen die Tiere nur Milch.

---

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 61.

Versuch I.

Kaninchen, 1260 g. Splanchnici durchtrennt am 16. Januar 1914. Das Tier erhält am 31. Januar: 5 × 0,1 mg Strychnin. nitr. intra muskulär. Dem dritten heftigen Krampf erliegt das Tier. Gewicht der Leber: 23,5 g. Glykogengehalt der Leber: **0.**

Versuch II.

Kaninchen, 1900 g. Splanchnici durchtrennt am 6. Februar 1914. Am 9. Februar erhält das Tier: 10 × 0,1 mg Strychnin. nitr. Nach dem fünften Krampfanfall getötet. Gewicht der Leber: 46,6 g. Die Lösung nach der Hydrolyse zeigt keine Drehung, nach Bertrand bestimmt, enthält sie: 93,4 mg Dextrose. Dies entspricht einem Glykogengehalt der Leber von: **0,07** %.

Versuch III.

Kaninchen, 1600 g. Splanchnici durchtrennt am 6. Februar 1914. Am 12. Februar erleidet das Tier durch 12 × 0,1 mg Strychn. vier Krämpfe und geht durch den letzten zugrunde. Gewicht der Leber: 32,8 g. Glykogengehalt der Leber: **0.**

Versuch IV.

Kaninchen, 2000 g. Vagi durchtrennt am 2. März 1914. Am 7. März: 7 × 0,1 mg Strychnin und erleidet fünf sehr heftige Krämpfe, woran es zugrunde geht. Gewicht der Leber: 46,6 g. Glykogengehalt der Leber: **1,68** %.

Versuch V.

Kaninchen, 1950 g. Vagi durchtrennt am 18. März 1914. Am 21. März erhält das Tier: 4 × 0,1 mg Strychnin. Das Tier erliegt dem vierten Krampfanfall. Gewicht der Leber: 39,7 g. Lösung zeigt keine Drehung. Nach Bertrand enthält sie 62,8 mg Dextrose. Glykogengehalt der Leber: **0,146** %.

Versuch VI.

Kaninchen, 2300 g. Vagi durchtrennt am 1. April 1914. Am 4. April erhält das Tier: 9 × 0,1 mg Strychnin. Acht sehr starke Krampfanfälle. Gewicht der Leber: 36,2 g. Glykogengehalt der Leber: **0.**

Versuch VII.

Kaninchen, 2470 g. Vagi durchtrennt am 25. März 1914. Am 28. März erhält das Tier: 7 × 0,15 mg Strychnin. Das Tier erliegt dem dritten Krampf. Gewicht der Leber: 34,9 g. Glykogengehalt der Leber: **0,08** %.

Mit Ausnahme von Versuch IV wurde die Leber völlig oder bis auf Spuren frei von Glykogen befunden, und so müssen wir aus diesen Versuchen schliessen, dass weder die Splanchnici noch die Vagi für die Mobilisierung des Leberglykogens bei exzessiver Muskelarbeit notwendig sind, dass also, wie es scheint, die Koordination zwischen zuckerbedürftigen Zellen und Leber durch Blutreize bewirkt wird.

Ein Beitrag zur Physiologie des Pankreas des Kaninchens.

Nach gemeinschaftlich
mit Herrn stud. med. **W. Schlör** angestellten Untersuchungen
mitgeteilt
von
Prof. Dr. **P. v. Grützner.**

(Mit Tafel I und 1 Textfigur.)

Die zahlreichen Untersuchungen, die schon zur Erforschung der Bauchspeicheldrüse angestellt worden sind, beschränken sich meist auf Versuche am Hunde und gelegentlich an einigen anderen Tieren. Ich habe deshalb Herrn stud. Schlör, der diese Arbeit gern übernahm, veranlasst, beim Kaninchen Versuche über das Pankreas zu machen. Diese Arbeit hat in erster Linie den Zweck, das Pankreas des Kaninchens in seiner fermentativen Wirkung näher zu untersuchen und die Ergebnisse mit den seitherigen zu vergleichen.

Es wurden im ganzen ausser einigen Vergleichsversuchen an Tauben und Meerschweinchen ca. 30 Versuche an Kaninchen gemacht.

A. Unterbindung des Pankreasganges. (Pankreasnekrosen.)

Bei einigen Versuchen wurde nach dem Verfahren Heidenhain's[1]) der Ductus pancreaticus Wirsungi unterbunden. Nach der Operation zeigte z. B. ein (weibliches) Tier während einiger Tage ganz in Übereinstimmung mit früheren Angaben eine geringe Gewichtsabnahme, worauf nach 10—15 Tagen das Gewicht des Tieres zur Norm zurückkehrte. Der Urin des Tieres, der 10 Tage lang

1) R. Heidenhain mit Henry und Wollheim, Einige Beobachtungen über das Pankreassekret pflanzenfressender Tiere. Pflüger's Arch. Bd. 14 S. 457. 1877 und S. Pawlow, Folgen der Unterbindung des Pankreasganges bei Kaninchen. Pflüger's Bd. 16 S. 123. 1878.

nach der Operation untersucht wurde, enthielt weder Eiweiss noch Zucker. Das Tier wurde 5½ Monate nach der Operation im bestem Wohlsein getötet, während Heidenhain bzw. Pawlow die Tiere viel kürzere Zeit, höchstens nur 1 Monat, am Leben liessen. Der Sektionsbefund ergab sechs gut entwickelte Embryonen im Uterus. Das Tier war ziemlich fettreich.

An Stelle des Pankreas fand man eine Anhäufung von Fettgewebe; vom Pankreas war kaum etwas zu sehen. Nur an einigen Stellen traten aus dem Fettgewebe kleine Inselchen von pankreatischen Gewebe hervor. Ferner fanden sich in dem Fettgewebe stecknadelkopf- bis hirsekorngrosse, feste, weissliche Gebilde vor, die zerdrückbar und von stearinähnlicher Konsistenz waren. Es sind das Fettgewebsnekrosen, die sich auch bei verschiedenen Krankheiten in dem Pankreas vorfinden. (Eine hübsche Abbildung dieser Nekrosen findet sich in dem vortrefflichen Lehrbuch von Kaufmann[1]), woselbst die einzelnen mattweissen Flecke die nekrotischen Portionen des Pankreas anzeigen.)

Ich will auf die Frage dieser hochinteressanten Pankreasnekrosen, die ja zuerst von Balser[2]) beim Menschen beschrieben wurden, nicht näher eingehen. Nur habe ich bei der Durchmusterung der geradezu riesigen Literatur dieses Stoffes nicht gefunden, dass blosse Unterbindung des Pankreasganges ohne jede weitere Verletzung desselben oder des Pankreas selbst jene Nekrosen erzeugt und weiter, dass sie bei einem Kaninchen beobachtet worden wären. Nur bei Menschen und Haustieren wie Rindern, Schweinen, Hammeln, Hunden, Katzen, Hühnern und Gänsen wurde sie festgestellt.

Obwohl diese Nekrosen entweder im Pankreas oder in der Nähe des Pankreas sich finden, so ist man doch nicht zu der Anschauung gekommen [Langerhans[3]), Hildebrand[4]), Katz und Winkler[5]),

1) E. Kaufmann, Lehrb. d. spez. pathol. Anat. Bd. 1 S. 648. Berlin 1911.

2) W. Balser, Über Fettnekrose usw. Virchow's Arch. Bd. 90 S. 520. 1882.

3) R. Langerhans, Über multiple Fettgewebsnekrose. Virchow's Arch. Bd. 122 S. 252. 1890. — R. Langerhans, Experimenteller Beitrag zur Fettgewebsnekrose. Festschrift für R. Virchow 1891.

4) Hildebrand, Neue Experimente zur Erzeugung usw. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 57 S. 435. 1898, und Zentralbl. f. Chir. Jahrg. 22 S. 297. 1895.

5) A. Katz und F. Winkler, Experimenetlle Studien über die Fettgewebsnekrose des Pankreas. Arch. f. Verdauungskrankh. Bd. 4 S. 289. 1898.

Eppinger[1]), Truhart[2]) u. a.], dass die Stauung des Sekretes allein samt ihren unmittelbaren Folgen wie Erweiterungen und Risse der Sekretgänge und Kapillaren jene Nekrosen erzeugen, wie ja auch Heidenhain und Pawlow nichts von dergleichen Nekrosen erwähnen; Heidenhain vielmehr zu wiederholten Malen seine Verwunderung darüber ausspricht, dass das Trypsin das Pankreas nicht vollkommen verdaut. Offenbar wandelt es sich in harmloses Vorferment um, welches auch im Blute zirkuliert, wie Langendorff[3]) zeigte und durch den Harn, wie Rosenberg[4]) bei mir fand, bei Kaninchen (nicht bei Hunden und Katzen) ausgeschieden wird.

Es muss also, wenn das oder die Pankreasfermente, namentlich das Fettferment, wirksam werden und Fett angreifen sollen, eine Aktivierung desselben erfolgen, wie dies durch mehrfache Umschnürung des Pankreas (Hildebrand, Katz und Winkler, Eppinger) oder durch Einwirkung von frischem Pankreassaft auf lebendes Fettgewebe (Langerhans) der Fall ist. Hierzu sei bemerkt, dass auch die Unterbindung des Pankreasganges bei unserem Versuch nicht glatt von statten ging, sondern weil die Einführung einer Kanüle in denselben misslang und Blutung eintrat, erst dann die Unterbindung vorgenommen wurde. Es müssen, wie es scheint, die zu verdauenden Gewebe mehr oder weniger geschädigt, vielleicht getötet sein, wie ja auch die Magenschleimhaut durch den Magensaft verdaut wird, wenn sie abgestorben ist.

Nur eine Tatsache, nämlich das Auftreten dieser Nekrose in dem Mark von grossen Röhrenknochen, wie sie Ponfick[5]) beobachtet hat, liesse sich mit der Wirkung pankreatischer Fermente nicht gut vereinigen, da sie sich im Knochenmark kaum vorfinden dürften, wenn man nicht die Wirkung von fettzersetzenden Bakterien hier heranziehen will.

---

1) H. Eppinger, Zur Pathogenese der Pankreas-Fettgewebsnekrose. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie Bd. 2 S. 216. 1906.

2) H. Truhart, Pankreas-Pathologie T. 1: Multiple abdominale Fettgewebsnekrose, woselbst auch ausführliche Kasuistik. Wiesbaden 1902.

3) O. Langendorff, Versuche über die Pankreasverdauung usw. Arch. f. (Anat. u.) Physiol. 1879 S. 1.

4) B. Rosenberg, Über das diastatische Ferment im Harn usw. Inaug.-Dissertation. Tübingen 1890.

5) E. Ponfick, Über die sympathischen Erkrankungen usw. Virchow's Arch. Bd. 56 S. 541. 1872 und E. Ponfick, Berliner klin. Wochenschr. 1896 Nr. 17 S. 365.

Höchst interessant war die Veränderung der Leber, die gelblichrot und braun gefleckt aussah, ungefähr einer Muskatnussleber ähnlich. Die grösseren gelblichroten Abschnitte waren nekrotisches Lebergewebe, die braunen — wie die mikroskopische Untersuchung zeigte — dagegen normales Lebergewebe.

Da ich, sowie Herr Schlör, leider keine Zeit hatte, die betreffenden Organe zu schneiden, war Herr Prof. Dibbelt vom pathologisch-anatomischen Institut so liebenswürdig, einige Schnitte anzufertigen, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen besonderen Dank aussprechen möchte. Die Organe, Leber, Pankreas und umgebendes Gewebe des Pankreas wurden zunächst in eine Lösung von Formol-Müller (10 ccm Formaldehyd und 100 ccm Müller'sche Lösung) einen Tag lang, hierauf in Müller'sche Flüssigkeit 14 Tage eingelegt, die Flüssigkeit mehrfach gewechselt, dann in frischem Wasser 4—5 Stunden ausgewaschen, weiter in immer stärkeren Alkohol von 50, 60, 70, 80, 96 und 100 % immer je einen Tag eingelegt, dann in Chloroform, Chloroform-Paraffin und schliesslich in Paraffin eingeschmolzen. Die dann hergestellten Schnitte wurden in Hämatoxylin und Eosin gefärbt.

Ich möchte zunächst ganz kurz einen nekrotischen Herd in der Nähe des Pankreas beschreiben, der bei mittelstarker Vergrösserung in Fig. 1 (Taf. I) dargestellt ist [1]). Er stammt also von einem Kaninchen, einem Tier, an welchem meines Wissens die pankreatischen Nekrosen noch nicht beschrieben worden sind. Der obere Teil des Präparates (*PP*) stellt ein Stück Pankreas dar. Grössere und kleinere Abschnitte des Pankreasgewebes, zum Beispiel der rechte Teil desselben, sind, wie es scheint, völlig normal. Neben diesen fanden sich allerdings andere mit grossen Hohlräumen versehene, die offenbar erweiterte Gänge darstellen. Langerhans'sche Inseln finden sich ebenfalls. In unmittelbarer Nähe dieses Pankreasstückchens findet sich Fettgewebe (*FF*), in welches das Pankreas eingeschlossen ist. Eine Arterie (*AA*), längsgetroffen, durchsetzt dieses Gewebe und trägt einen weissen Thrombus (*Thr*) in ihrem Innern, der an der Wand anhaftet. Unmittelbar neben dieser Arterie ist nekrotisches, rötlich gefärbtes, eigentümlich matt aussehendes gelapptes Gewebe vorhanden, eine beginnende Fettgewebsnekrose (*Fn*), welche ich

1) Fräulein M. H. Mülberger aus Stuttgart war so liebenswürdig die Zeichnungen anzufertigen.

(Grützner) hier in meinem Leben zum erstenmal gesehen habe. Es soll Fett, bzw. fettsauerer Kalk (Langerhans) sein. Verschiebt man das Präparat, so stösst man noch auf mehrere, aber viel kleinere Nekrosen, die alle, sowie die grösseren erstgenannten, mit intensiv blauviolett gefärbten weissen Blutkörperchen (*Bw*), den Zeichen der Entzündung, umgeben sind. Ob die Verstopfung der Arterie, der weisse Thrombus, mit der Erzeugung der Nekrose in Zusammenhang steht, weiss ich nicht, möchte es aber glauben. —

Das mikroskopische Präparat der Leber war äusserst merkwürdig (s. Fig. 2 Taf. I). Die grösseren, rot gefärbten, Abschnitte waren nekrotisch (*L nekrotisch*), die kleineren, braunen, aber normales Lebergewebe (*L normal*). Dass neben den Nekrosen des Pankreas und seiner Umgebung auch Nekrosen der Leber beim Menschen vorkommen, darauf weist Kaufmann in seinem bekannten Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1911 S. 648 hin. Auch beim Kaninchen war es so, der grösste Teil der Leber war nekrotisch. In diesen nekrotischen Partieen fanden sich nun zahlreiche Gallengänge (*G*), die den Eindruck von sprossenden, frisch gebildeten Organen machten, welche in das nekrotische Gewebe hineinwuchsen.

Man wird hier an die bekannten Untersuchungen erinnert, bei denen ebenfalls Lebergewebe neugebildet wird, weil grössere Stücke von Leber entfernt worden waren. Ich erinnere an die Versuche von v. Podwyssowski[1]), Ponfick[2]), v. Meister[3]) und die kurze Zusammenstellung von der Heilung von Wunden an grossen Drüsen von Marchand[4]).

B. Untersuchung der Pankreasfermente.

Die Pankreasfermente wurden in ihrer Wirkung auf Fibrin, Gelatine, Fett, gekochte und rohe Stärke untersucht. Da das reine Sekret einerseits, mit dem mit Darmsaft vermischten Sekret andrer-

---

1) v. Podwyssowski, Experimentelle Untersuchungen über die Regeneration usw. Beitr. zur pathol. Anat. u. Physiol. von E. Ziegler Bd. 1 S. 264. 1886, s. besonders Taf. XIII Fig. 70.

2) E. Ponfick, Experimentelle Beiträge zur Pathologie der Leber. Virchow's Arch. Bd. 118 S. 209. 1889; Bd. 119 S. 193. 1890 und Supplement zu Bd. 138 S. 81. 1895.

3) V. v. Meister, Regeneration des Lebergewebes usw. Beitr. d. pathol. Anat. u. allg. Pathol. Bd. 15 S. 1. 1894.

4) F. Marchand, Der Prozess der Wundheilung usw. S. 311. Stuttgart 1901.

seits zu vergleichen war, so wurde im allgemeinen folgende Versuchsanordnung gewählt.

1. Zur Gewinnung des mit Darmsaft vermischten Sekrets wurde nach Eröffnung der Bauchhöhle das Duodenum bis 2 cm auf- und abwärts von der Einmündung des Pankreasgangs durch sanftes Drücken und Streichen von seinem Inhalt befreit und hierauf dieses ca. 4—5 cm lange leere Stück (siehe Fig. 3 *A B*) Duodenum an seinem oberen und unteren Ende abgebunden. Die hierdurch gebildete Unterbrechung des Darmtraktus wurde in der Weise aufgehoben, dass man den Darm oben und unten von jenem abgebundenen und losgelösten Stück durch eine gebogene Glasröhre ($Gl_1 Gl_2$) verband. Das abgebundene Duodenalstück stand also noch durch den Ductus Wirsungi mit dem Pankreas in Verbindung, mit dessen Sekret es sich füllte und dem es den von seiner Schleimhaut gebildeten Darmsaft beimischte. Nach diesem Verfahren, welches von v. Grützner herrührt, konnte man dem abgebundenen Stück Duodenum nach etwa ein und einer halben Stunde annähernd 1 ccm Sekret entnehmen.

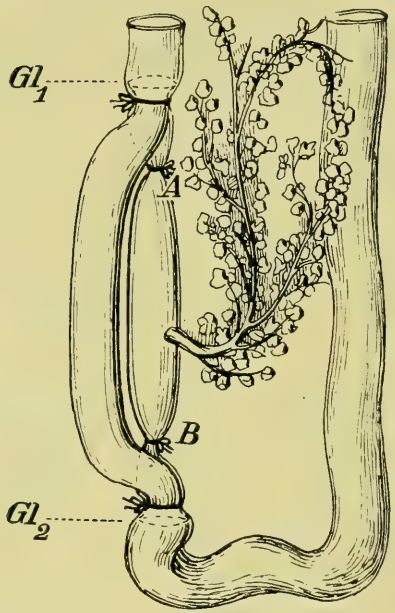


Fig. 3.

2. Wurde durch Einführung einer Kanüle in den Ductus pancreaticus (entweder von seiner Papille im Duodenum aus oder nach Anschneiden des Ganges selbst) das reine Sekret gewonnen.

Zur Narkose der Tiere wurde nach anfänglichen Misserfolgen mit Morph. hydrochlor. später stets eine subkutane Injektion von 2 ccm einer 50 %igen Lösung von Chloral. hydrat. angewandt[1]). Es ergab sich nämlich, dass die Morphiumnarkose beim Kaninchen die Sekretion des Pankreas erheblich verringert, ja zum Teil ganz aufhebt. In diesen Fällen war selbst eine subkutane Injektion von

1) W. Krause, Anatomie des Kaninchens S. 31. Leipzig 1884.

0,002 Pilokarpin auf das Pankreas wirkungslos, während die Speichel- und Tränendrüsen stark reagierten.

Es wurde nun die Wirkung des reinen und des durch Darmsaft, d. h. Enterokinase aktivierten Sekrets auf Eiweiss, Fett und Stärke untersucht. Die Technik der Verdauungsversuche war folgende:

a) Koaguliertes Hühnereiweiss wurde in Mett'schen Röhren einer Lösung von reinem und einer solchen von aktiviertem Pankreassekret (Sekret mit physiologischer Kochsalzlösung oder 1 ‰ iger Sodalösung und Darmsaft verdünnt) im Reagensglas bei 40 ° C. zur Verdauung überlassen.

b) Mit Methylenblau gefärbte Gelatine wurde im Reagensglas ebenfalls mit den beiden Fermenten behandelt. (Temperatur 40 ° C.)

c) Fibrin, das mit Spritblau gefärbt war, wurde nach der Methode von v. Grützner[1]) der Verdauung durch reines und aktiviertes Sekret ausgesetzt. (Temperatur 40 ° C.)

d) Als Fettemulsion wurde rohe Milch, die mit Lackmus blau gefärbt war, benützt und mit den Fermenten wie oben bei 40 ° C. versetzt. Durch die bei der Fettspaltung freiwerdenden Fettsäuren, wurde die blaue Farbe des Lackmus in Rot übergeführt.

e) Eine 1 % ige Lösung von gekochter Weizenstärke wurde ebenfalls bei 40 ° C. mit den beiden Fermenten behandelt, desgleichen

f) eine 1 % ige Lösung von roher Weizenstärke.

ad e und f) Die Menge der verdauten Stärke, wurde je durch die Moore'sche Zuckerprobe durch Erhitzen mit Kalilauge bestimmt und verglichen.

ad a—f) Sämtliche Versuche wurden mit einem entsprechenden Kontrollglas verglichen, welches kein Ferment enthielt.

---

1) v. Grützner, Sitzungsber. d. med.-naturw. Vereins zu Tübingen 1910/11 S. 15 und Münchener med. Wochenschr. 1911, sowie A. Palladin, Über eine quantitative Pepsinbestimmung usw. Pflüger's Arch. Bd. 134 S. 337. 1910 und W. Waldschmidt, Über die verschiedenen Methoden, Pepsin und Trypsin quantitativ zu bestimmen usw. Pflüger's Arch. Bd. 143 S. 189. 1911.

Spezielles.

A. Das reine Sekret.

Die verdauende Wirkung desselben beschränkt sich beim Kaninchen eigentlich nur auf gekochte und rohe Stärke und teilweise auf Fibrin. Es hat sich gezeigt, dass reines Pankreassekret auf koaguliertes Hühnereiweiss und auf Gelatine ganz unwirksam ist. Auf Fett in Form seiner natürlichen Emulsion in der Milch scheint reines Sekret auch nur eine schwache katalytische Wirkung auszuüben. Leider waren die Versuche schon nach 4—5 Stunden unbrauchbar, weil die Milch infolge des Trypsins gerann[1]). Zur Übersicht sei hier einer der durchschnittlichen Verdauungsversuche wiedergegeben:

Versuch Nr. 6.

Mittelgrosses weisses, noch nicht ganz ausgewachsenes, weibliches Kaninchen.

10^h 15′: erhält 1 g Chloral. hydrat. subkutan.
10^h 40′: Laparotomie. Hierauf Einführung einer Kanüle in den Ductus pancr. vom Darm aus. Es erscheint sofort Sekret in der Kanüle, das regelmässig vorrückt.
11^h 30′: Tod des Tieres durch Halsschnitt. Die Sektion des Tieres ergibt nichts Besonderes. Ein Teil des Sekretes zeigt beim Erhitzen geringe Trübung.

Der Verdauungsversuch mit Fibrin, Milch und Stärke nach der auf S. 525 beschriebenen Anordnung verlief folgendermaassen:

Glas Ia enthielt: Spritblaufibrin + 0,1 %ige Sodalösung + 2 Tropfen reines Sekret (Verdünnung 1 Tropfen zu 1/2 ccm physiol. Kochsalzlösung).
Glas Ib: dasselbe ohne Sekret.
Glas IIa: rohe Milch + blaue Lackmuslösung + 1 Tropfen des gleichen Sekrets.
Glas IIb: dasselbe ohne Sekret.
Glas IIIa: 1 %ige Lösung gekochter Stärke + 1 Tropfen obigen Sekrets.
Glas IIIb: dasselbe ohne Sekret.

Nach **20** Minuten Einwirkung bei 40° C. zeigte
Glas Ia: Fibrin schwach gelöst; schwachblaue Färbung.
Glas IIIa: starke Gelbfärbung bei Moore'scher Probe.
Alles übrige unverändert.

Nach **5** Stunden Einwirkung bei 40° C. zeigte
Glas Ia: Fibrinlösung deutlich blau.
Glas IIa: Farbe der Milch in Rot umgeschlagen.
Übriges im selben Zustand wie am Anfang.

---

1) Vgl. B. P. Babkin, Die äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen S. 249. 1914.

Solcher Versuche wurden über 30 gemacht; ich werde auf einige derselben noch zu sprechen kommen beim Vergleich der Wirkung des aktivierten, mit der des reinen Sekrets.

B. Das aktivierte Sekret.

Über die Wirkung des durch Enterokinase aktivierten Sekrets[1]) ist im besonderen zu sagen:

Das aktivierte Pankreassekret des Kaninchens scheint auf koaguliertes Hühnereiweiss nur einen geringen verdauenden Einfluss auszuüben. Auch Gelatine wurde bei mehreren Versuchen nur ganz schwach angegriffen.

Dagegen war die Wirkung des aktivierten Sekrets auf Fibrin stets eine sehr starke. (Siehe spätere Tabelle.) Das in Milch enthaltene Fett wird ebenfalls vom aktivierten Safte sehr rasch zerlegt.

In seiner Wirkung auf Stärke in roher und gekochter Form scheint das aktivierte Sekret das reine nicht zu übertreffen. In dieser Hinsicht wurden mehrere spezielle Versuche angestellt, bei denen bald das reine, bald das aktivierte Sekret die Stärke rascher zerlegten, eine Tatsache, die sich vielleicht auch durch die bald stärkere bald schwächere Verdünnung des aktivierten Sekrets mit Darmsaft erklären lässt.

Zum Beleg für die angeführten Tatsachen und zum Vergleich von reinem mit aktiviertem Sekrete sei hier die Tabelle eines durchschnittlichen Verdauungsversuches, Versuch Nr. 25, wiedergegeben:

Glas Ia enthielt: Spritblaufibrin + 0,1 %ige Sodalösung + 2 Tropfen reinen Sekrets (verdünnt mit physiol. Kochsalzlösung 1 : 4).
Glas Ib: dasselbe mit gleichviel und gleich verdünntem, aktiviertem Sekret.
Glas IIa: rohe Milch + blaue Lackmuslösung + nicht aktiviertem Sekret.
Glas IIb: dasselbe, aber Sekret aktiviert.
Glas IIIa: 1 %ige gekochte Weizenstärke mit nicht aktiviertem Sekret.
Glas IIIb: dasselbe, aber mit aktiviertem Sekret.

Nach einer Dauer von **10** Minuten bei einer Temperatur von 40° C. zeigte

---

1) Es sei hier darauf hingewiesen, dass nach Untersuchungen von Vernon das Trypsinogen sich auch von selbst in Trypsin umwandelt. (Vgl. Vernon, Journ. of Physiol. vol. 27 p. 269. 1901 und Zentralbl. f. Physiol. Bd. 27 Nr. 16. 1913, die Autokatalyse des Trypsinogens, woselbst auch die weitere Literatur.)

Glas IIb: Milch leicht rötlich.
Glas IIIa: } Starke Gelbfärbung beim Erhitzen mit Kalilauge.
Glas IIIb: } (Moore'sche Probe.)
Übriges im selben Zustand wie im Anfang.
Nach **15** Minuten bei 40° C. zeigte
Glas Ib: Fibrin teilweise gelöst.
Übriges im selben Zustand wie im Anfang.

Wie angegeben, wurden Vergleichsversuche mit 1%igen Lösungen von roher und gekochter Stärke angestellt. Zunächst ist zu bemerken, dass, wie schon angedeutet, das aktivierte Sekret Stärke nicht rascher zu verdauen scheint, als das reine; ja bei manchen Versuchen war das reine Sekret gegenüber dem aktivierten sogar im Vorsprung. Dies galt sowohl für rohe als auch für gekochte Stärke. Stets aber wurde die gekochte Stärke bedeutend rascher verdaut als die rohe: etwa in der halben Zeit. —

Die Fütterung der Versuchstiere vor der Operation zeigte sich als wichtiger Faktor in bezug auf die Wirksamkeit des Pankreassekrets. Einige der Tiere wurden ohne Rücksicht auf ihre vorherige Fütterung operiert. Der Ausfluss des Sekrets war dann meist ein langsamer und die Wirkung des letzteren eine relativ schwache. Verschiedene Tiere liess man vor der Operation 1—2 Tage hungern und fütterte sie dann am Morgen der Operation mit Milch und Brot oder mit Hafer. Es zeigte sich, dass diese Tiere viel besser sezernierten und ihr Sekret wirksamer war als das der gewöhnlichen. Bei den mit Hafer gefütterten Tieren zeigte sich keine wesentliche Verstärkung des diastatischen Fermentes; hierzu wäre wohl eine längere Haferfütterung nötig. Die Hauptsache der Fermentverstärkung bei den Tieren, die gehungert hatten, scheint mir in der Karenz zu liegen, da Hungertiere, die vor der Operation nicht mehr gefüttert wurden, auch gute Resultate ergaben.

Zusammenfassung der Versuchergebnisse.

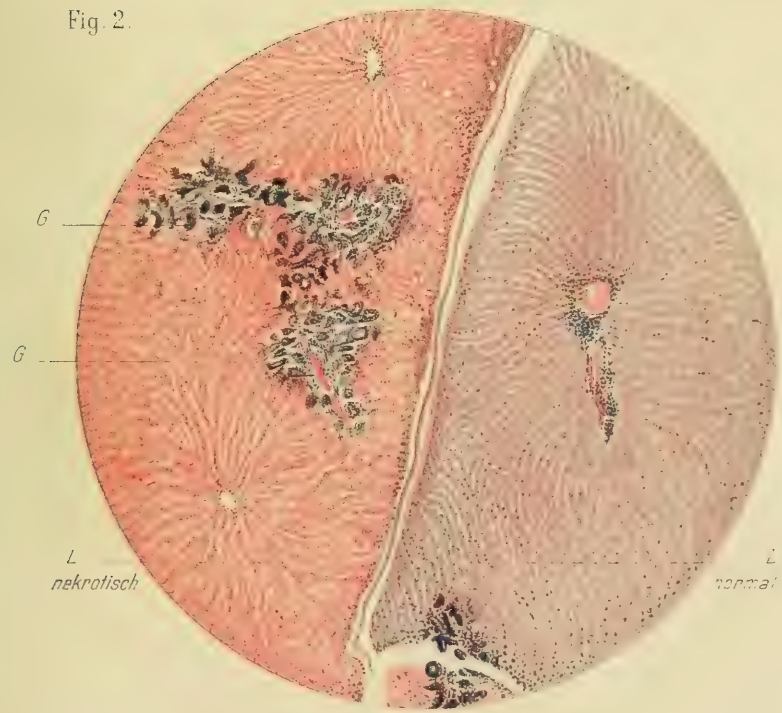
1. Die Unterbindung des Pankreasganges mit gleichzeitigen Verletzungen (Blutungen) führt auch beim Kaninchen (nach 5 Monaten) zu der Balser'schen Fettgewebsnekrose.

2. Das reine Pankreassekret des Kaninchens zeigt in konzentrierter wie in verdünnter Form folgende Eigenschaften:

Es hat schwach verdauende Wirkung auf Fibrin und Fett; auf Stärke in roher und gekochter Form wirkt es ebenso kräftig wie aktiviertes Sekret.

Fig. 1.

Fig. 2.



Verlag v. Martin Hager, Bonn. Lith. Anst. v. F. Wirtz, Darmstadt.

Gelatine und koaguliertes Hühnereiweiss werden von reinem Sekret nicht angegriffen.

3. Das aktivierte Sekret.

Es verdaut Fibrin und Fett sehr kräftig. Auf Stärke hat es keine grössere Einwirkung als reines Sekret; was auch Glässner[1]) von reinem menschlichen Pankreassaft gefunden hat. Gelatine und koaguliertes Hühnereiweiss werden in sehr schwachem Grade verdaut.

Das Sekret von Hungertieren scheint an Fermenten reicher zu sein, als das normal gefütterter Versuchstiere. Ob nach ein- bis zweitägiger Inanition eine Fütterung vor der Operation von Einfluss auf die Sekretion ist, scheint unbestimmt.

Es ist mir noch Bedürfnis, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. P. v. Grützner, meinen herzlichen Dank auszusprechen für die grosse Mühe, die er sich mit mir gegeben hat und für die vielen Anregungen, die ich von ihm empfangen durfte.

Auch Herrn Prof. Dr. Dibbelt bin ich für die Herstellung mehrerer mikroskopischer Präparate zu grossem Dank verpflichtet.

---

1) K. Glässner, Über menschliches Pankreassekret. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 40 S. 465. 1904.

Zur Theorie der Narkose.

Bemerkungen zu den Abhandlungen von Höber und Joel[1]).

Von

J. Traube.

In einer Mitteilung dieses Archivs, Bd. 160 S. 501. 1915 [1]) habe ich meine Ansichten über das Wesen der Narkose, wie dieselben sich allmählich bei mir herausgebildet haben, dargetan. Es wurde ausgeführt, dass die Narkotika Stoffe sind von geringem Haftdrucke in Wasser und meist grosser Oberflächenaktivität, dass sie ferner in kleinsten Mengen die Gelbildung verzögern und auf Gele (Gelatine, Natriumcholat, Fibrin, Stärke) quellend und lösend wirken sowie die Reibung zäher Flüssigkeiten (Protoplasma, Serumalbumin) vermindern. Selbst Narkotika wie Phenantren, Naphthalin, Thymol usw. üben trotz ihrer geringen Löslichkeit in Wasser eine diesbezügliche Wirkung aus. Ich wies darauf hin, dass dieser geringe Haftdruck und die Fähigkeit, die Reibungshindernisse zu vermindern, die Narkotika befähigen, schnell an den Ort ihrer Wirksamkeit zu gelangen, und dort wirken die Narkotika dann, indem sie katalytisch verzögernd auf die meisten chemischen Vorgänge in der Zelle durch Flockung der Fermente usw. und Schaffung toter Räume einwirken und ebenso die elektrischen Potentialkräfte verringern.

Mit diesen Darlegungen glaubte ich das Problem der Narkose ein wenig gefördert zu haben. Nun kommen aber Höber und sein Schüler Joel mit neuen Anschauungen, die, obwohl Höber und Joel manche meiner Ergebnisse anerkennen, doch zum Teil den meinigen und denen anderer Forscher diametral entgegengesetzt sind.

Während nach meinen Ansichten der narkotische Zustand im wesentlichen auf Reaktionshemmungen und Potentialverminderungen

1) Höber, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 41 S. 273. 1915, und Joel, Pflüger's Arch. Bd. 161 S. 5. 1915.

2) Vgl. auch meinen Vortrag in der Berliner med. Gesellsch. vom 17. März 1915. Berliner klin. Wochenschr. 1915 Nr. 14.

zurückzuführen ist, meint Höber l. c., dass die Narkose „eine reversible Permeabilitätsverminderung" sei, indem er gleichzeitig annimmt, dass „eine Zellerregung mit reversibler Permeabilitätssteigerung Hand in Hand geht". Prüfen wir, auf welchem Wege Höber wie auch Joel zu solchen Ansichten gelangt sind.

Im Jahre 1908 [1]) wurde von mir die Beobachtung gemacht, dass kleine Mengen Isoamylalkohol, gallensaure Salze usw., Erythrocyten vor dem Hämoglobinaustritt schützen, während bekanntlich grössere Mengen jener Stoffe das Gegenteil bewirken. Analoge Beobachtungen machte später Arrhenius und Bubanowić sowie Osterhout und Joel (vgl. die Abhandlung von Joel). Osterhout stellte an Pflanzenzellen, Joel an Erythrocyten fest, dass ein Zusatz geringer Mengen von Narkotizis das elektrische Leitvermögen verminderte, während grössere Mengen eine Steigerung jener physikalischen Konstante herbeiführten. Höber, Lepeschkin und Lillie (vgl. Joel) hatten — ersterer schon vorher — gezeigt, dass auch das Eindringen von Salzen in gewisse Tier- und Pflanzenzellen durch Zusatz von Narkotizis behindert wurde.

Alle diese Beobachtungen werden nun leicht verständlich, wenn man an das Prinzip von Gibbs-Thomson denkt. Die Narkotika werden an den Phasengrenzflächen adsorbiert, dort bilden sie eine Schicht von oft erheblicher Reibung [2]), und wenn die Menge der Narkotika nicht so gross ist und die Zeit nicht so lang, dass sie die Membran zerstören oder in die Zelle weiter eindringen können, so wirken jene Stoffe hindernd auf den Ein- und Austritt von Salzen usw.

Hierüber ist zwischen Höber, Joel und mir ein Einverständnis vorhanden (vgl. Joel S. 28 und 31).

Während ich indessen meine hämolytischen Beobachtungen an Blutkörperchen nur zunächst auf die Hämolyse und nicht auf andere Probleme übertrug, gingen die genannten Autoren in dieser Beziehung weiter.

Indem Höber und Joel sich die Zellwände in Form des Nathanson'schen Mosaiks aus Proteinen und Lipoiden aufgebaut denken und auf die von mir in Bezug auf das Narkoseproblem hervorgehobenen eiweiss- und lipoidflockenden Wirkungen von Narkotizis nach Moore und Roaf, Battelli und Stern sowie

1) Traube, Biochem. Zeitschr. Bd. 10 S. 371. 1908.
2) Traube, Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. Bd. 1 S. 275. 1914.

Goldschmidt und Przibram[1]) hinweisen, gelangen Höber und Joel auf Grund — wie mir scheint — recht gewagter, allzu eingehender hypothetischer Betrachtungen zu dem Ergebnisse, dass kleine Mengen von Narkotizis durch Flockung von Eiweiss und Lezithin eine Permeabilitätsverringerung und damit eine Narkose auslösen. Grössere Mengen von Narkotizis wirken alsdann lösend auf die Lipoide und damit permeabilitätssteigernd nach Höber[2]) und Joel.

Gegen diese Anschauungen sind, wie mir scheint, recht erhebliche Bedenken geltend zu machen.

Gerade die charakteristische Eigenschaft eines guten Narkotikums ist sein schnelles Eindringen in die Zellen. Würden Stoffe, wie Chloroform usw. in den Konzentrationen, in welchen sie narkotisch wirken, nicht mit grösster Geschwindigkeit die Zellwände durchdringen, so wären sie eben keine guten Narkotika. Wenn Höber und Joel Recht hätten, so würden sich, abgesehen von den Salzen, auch die Narkotika durch die Flockung von Protein und Lezithin gleichsam selbst den Weg verrammeln, welchen sie zurücklegen müssen, und zwar um so mehr, je narkotischer sie sind.

Nach meinen Ansichten dagegen[3]) schaffen die Narkotika entsprechend ihrer narkotischen Wirkung durch Lösung von Gelen und Verminderung der Reibung des Protoplasmas selbst die Reibungshindernisse hinweg, die ihr Eindringen in die Zellen erschweren. Warum sollen nicht ebensogut vielfach Gelwände die Zellen umhüllen als ein Nathanson'scher Mosaik, dessen Höber bedurfte, um die Lipoidtheorie aufrechtzuerhalten? Ich halte die eine Hypothese einstweilen für kaum weniger wahrscheinlich als die andere; aber selbst wenn derartige ununterbrochene Gelschichten die Zellen nicht einhüllen, und wenn Flockungen der gelösten Eiweisspartikelchen des Protoplasmas, wie dieses anzunehmen ist, durch kleine Mengen der Narkotika bewirkt werden, so wolle man doch nicht vergessen, dass eine Verringerung der Dispersität der Eiweisslösungen wie der Kolloidlösungen überhaupt mit einer Verringerung der Reibung verbunden ist.

Wir dürfen doch nicht annehmen, dass nun gleichsam durch die Wirkung der Narkotika die Zelle mit einer undurchlässigen oder

1) Vgl. die Literatur: Traube, Pflüger's Arch. Bd. 153 S. 276. 1913.

2) Vgl. Höber, Med. Wochenschr. l. c.

3) Traube und Köhler, Intern. Zeitschr. f. phys.-chem. Biol. Bd. 2 S. 42. 1915.

wenig durchlässigen Wand aus festem Eiweiss und Lezithin verschlossen wird. Mit grösserem Recht, als mit welchem Höber und Joel behaupten, dass infolge der eintretenden Flockungen die Zellwände undurchlässiger werden, kann man wegen der Abnahme der Dispersität das Gegenteil behaupten.

Was zunächst die Flockung von Lezithin betrifft, so beruft sich Joel auf die Arbeit von Goldschmidt und Przibram. Wie Joel selbst hervorhebt, bezieht sich diese Arbeit aber nur auf die Flockung von Lezithin durch basische Narkotika. Besser wäre der Hinweis auf eine Arbeit von Berczeller[1]) über die Einwirkung einiger — indifferenter — Narkotika auf Lezithinlösungen. Berczeller zeigt, dass die Oberflächenspannung alkalisierter Lezithinlösungen durch wachsende Mengen von Äthyläther und Chloroform usw. fortgesetzt vergrössert wird, was, wie Berczeller mit Recht bemerkt, auf eine Vergrösserung der Lezithinteilchen hinweist. Berczeller ist nun aber — in einem gewissen Gegensatze zu den Anschauungen Höber's und Joel's — der Ansicht, dass das Lezithin infolge der Vergrösserung der Oberflächenspannung aus der Zelloberfläche verdrängt werde und zum Teil sich im Innern der Zelle, zum Teil in den Gewebesäften ansammle.

Vor allem folgt aber aus Berczeller's Versuchen, dass ein wachsender Zusatz von Chloroform und Äther ständig — ohne Umkehrpunkt — eine Verminderung der Oberflächenspannung, und somit zunehmende Aggregation des Lezithins herbeiführt. Selbst 100 Tropfen gesättigter Chloroformlösung oder 25 Tropfen gesättigter Ätherlösung zu 6 ccm 0,17 %iger Lezithinemulsion wirkten noch aggregierend. Derartig grosse Mengen dieser guten Narkotika wirken aber nach Joel's und Osterhout's Versuchen nicht vermindernd, sondern steigernd auf elektrisches Leitvermögen und Zellpermeabilittät. Hätte Höber und Joel Recht, so hätte man Berczeller's Versuchen ebenso einen Umkehrpunkt für die Kurven der Oberflächenspannung wie für diejenigen des Leitvermögens erwarten müssen.

Und was für Berczeller's Versuche der Lezithinflockung gilt, das gilt in derselben Weise für die Versuche der Proteinflockung von Battelli und Stern[2]), Moore und Roaf, Warburg und

1) Berczeller, Biochem. Zeitschr. Bd. 66 S. 226. 1914.
2) Battelli und Stern, Biochem. Zeitschr. Bd. 52 S. 226. 1913.

Wiesel usw. (vgl. die Literatur von Battelli und Stern, l. c. S. 234 u. ff.).

Nach Battelli und Stern wirken beispielsweise flockend auf Nukleoproteine bei 40° C. 0,26 mol. Lösungen von Isoamylalkohol, 0,94 mol. Lösungen von Äthyläther, 0,19 mol. Lösungen von Chloroform usw., während nach Joel beispielsweise einer 0,05 mol. Lösung von Isoamylalkohol oder einer 0,03 mol. Lösung von Chloroform schon ein erhöhtes Leitvermögen entspricht. Das heisst doch nichts anderes, als dass eine zunehmende Flockung von Protein wie auch Lezithin einer Permeabilitätserhöhung parallel geht.

Wenn man einmal die Konzentrationsgrenzwerte Joel's, bei denen das Leitvermögen von — in + übergeht, mit den narkotischen Grenzkonzentrationen für Kaulquappen und Fische nach Overton[1]) und Führer[2]) vergleicht, so könnte man bei Berücksichtigung des Umstandes, dass für Erythrocyten die hämolytischen Grenzkonzentrationen im allgemeinen etwa zehnmal so gross sind wie die narkotischen Grenzkonzentrationen (vgl. Höber, Med. Wochenschr. l. c.), fast zu der Ansicht gelangen, dass gerade dann, wenn das Leitvermögen + wird, die Narkose einsetzt. Aber dieser Schluss wäre doch sehr gewagt, da die Permeabilität und Permeabilitätsbeeinflussung für verschiedene Zellen sehr verschieden ist (vgl. unter anderen Joel S. 18, auch die Versuche Osterhout's: Joel S. 7). Es wäre sehr wohl möglich, dass für die Ganglienzellen die Konzentration der Narkotika bei welcher das Leitvermögen von — in + übergeht, noch unterhalb der narkotischen Grenzkonzentrationen liegt.

Es wäre ferner die Frage aufzuwerfen: Hört die narkotische Wirkung der Narkotika denn auf, wenn solche Mengen der Narkotika genommen werden, bei welchen das Leitvermögen + wird? Folgt nicht auf den Erregungszustand[3]) der narkotische, nicht aber auf

1) Overton, Theorie der Narkose. Jena.

2) Führer, Zeitschr. f. Biol. Bd. 57 S. 487. 1912.

3) Nach meiner Ansicht tritt die Narkose erst ein, wenn bei genügender Zeit und Menge des in die Zellen gelangten Narkotikums die Reaktionshemmungen usw. eingesetzt haben. Der Erregungszustand, welcher bei Wirkung ungenügender Mengen der Narkotika oder ungenügender Zeiten vorhergeht, wird hinreichend verständlich durch den erregenden „Reiz", den jeder fremde Gast, welcher in die Zelle gelangt, mehr oder weniger durch die Änderung der normalen Vorgänge herbeiführt. Diese initialen Vorgänge brauchen aber nicht

den narkotischen ein Erregungszustand? Wenn, wie Höber und Joel annehmen, wachsende Mengen von Narkotizis infolge der Lösung des Lezithins und Erhöhung des Leitvermögens die Permeabilität steigern, so müsste ein Erregungszustand dem narkotischen nicht vorangehen, sondern folgen.

Das sind doch Fragen, über die man nicht leicht hinwegkommt, und so meine ich, dass, so wertvoll an und für sich Höber's und Joel's Versuche auch sind, dieselben doch auf das Narkoseproblem nicht angewandt werden sollten.

Bei dieser Gelegenheit seien mir folgende Bemerkungen gestattet:

Höber hat sich (vgl. die früheren Auflagen seines vortrefflichen Lehrbuches: Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe) meinen theoretischen Anschauungen über Osmose usw. gegenüber durchaus ablehnend verhalten, und ich erkenne es dankbar an, dass Höber in der neuesten vierten Auflage seines Lehrbuches einen wesentlich entgegenkommenderen Standpunkt einnimmt, wenngleich Höber auch jetzt sich von der Lipoidtheorie noch nicht so weit trennen kann, als es mir und wohl auch den meisten anderen Fachgenossen zurzeit angebracht erscheinen dürfte, denn die Lipoidtheorie ist doch wirklich nicht mehr haltbar.

Es war mir auch ganz besonders erfreulich, in der Abhandlung von Joel auf S. 28 den Satz zu lesen: „. . . . dessenungeachtet liess sich der Traube'sche Satz, dass Stoffe um so rascher in die Zellen diosmieren, je geringer ihre Oberflächenspannung, je grösser ihre Haftdruckdifferenz gegenüber der Zellmembran ist, aus unseren Versuchen vollauf bestätigen."

Dennoch möchte ich aber Einspruch dagegen erheben, dass vielfach sowohl in Höber's Lehrbuch (4. Aufl.) wie auch in Joel's Abhandlung Mitteilungen von mir nicht ganz richtig wiedergegeben und auch gelegentlich ältere Abhandlungen von mir zitiert wurden, da, wo ich mich allmählich zu einem veränderten Standpunkte durchgerungen habe.

Einige Belege aus Joel's Mitteilungen mögen dieses zeigen.

So habe ich (vgl. Joel S. 33) an der zitierten Stelle (Biochem. Zeitschr. Bd. 10 S. 372. 1908) es nicht „als einen wesentlichen Vorteil meiner Theorie bezeichnet, dass sie an keinerlei Anschauungen über Struktur und Zusammensetzung der Zellwand gebunden, dass sie also allgemeiner als z. B. Overton's Theorie sei". Letzteres ist richtig, aber der erste Teil des Satzes weicht ab von dem Zitate. Auch der Vorwurf auf derselben Seite von Joel's Abhandlung, dass meine „Theorie uns wohl über Geschwindigkeit und Intensität der Wirkungsweise der Narkotika aufklärt, aber nichts Deutliches über die Art dieser Wirkung aussagt", ist doch gewiss nicht zutreffend. Wer meine Abhandlungen gelesen hat (vgl. Pflüger's Arch. Bd. 153

---

mit denen, welche die Narkose auslösen, identisch zu sein, — müssen doch erst die Fermente geflockt werden, damit Oxydationen usw. verlangsamt werden.

S. 276. 1913, und Bd. 160 S. 501. 1915), weiss, dass ich sowohl die „Art der Wirkung der Narkotika“ wie auch „die Struktur und Zusammensetzung der Zellwand“ berücksichtigt habe, wenn ich es auch gerade als einen Vorzug meiner Anschauungen ansehe, dass ich mich nicht allzusehr auf Hypothesen über den Aufbau der Zellwand festgelegt habe.

Es ist nicht richtig, dass ich (Joel S. 34) „die Existenz lipoidfreier Zellen für erwiesen gehalten habe“. Ich habe stets nur behauptet, dass meine osmotische Theorie unabhängig ist von der Frage, ob in den Zellen Lipoide vorhanden sind oder nicht.

Zu dem mir in der Anmerkung S. 34 der Abhandlung von Joel gemachten Einwand bemerke ich, dass das Verhältnis zweier Haftdrucke ebensowenig dem Teilungskoeffizienten gleichzusetzen ist, wie das Verhältnis zweier Löslichkeiten dem Verhältnis zweier Lösungsdrucke entspricht.

Nicht berechtigt ist der Vorwurf (vgl. Joel S. 28), dass ich „die Geschwindigkeit, mit der das Narkotikum in das Zellinnere hineindiosmiert, für das Wesentlichste in der ganzen Narkose halte“, und ebenso wenig berechtigt die Behauptung (Joel S. 33), dass ich „mich meist gegen eine konsequente Berücksichtigung der Lipoide ausgesprochen habe“. Messungen der Oberflächenspannung von wässrigen Lösungen von Narkotizis (vgl. Joel S. 29) auch in geringen Konzentrationen sind von mir doch gewiss in grösserem Maasse veröffentlicht worden.

Ebenso kann ich Höber auch in der neuesten Auflage seines Lehrbuches vielerlei Unrichtigkeiten[1]) in der Besprechung meiner Theorie nachweisen. Aber wie bereits erwähnt, freue ich mich aufrichtig, dass die Ansicht von Höber und die meinige in wichtigen biologischen Fragen einander näher kommen und hoffe ich auch, dass in der Narkosefrage allmählich eine Einigung erzielt werden wird.

---

1) Vgl. S. 415—424 beispw. ad S. 416: Oberflächenaktivität und Haftdruck ist nicht identisch. ad S. 419: Wo habe ich „als allgemein geltend angenommen, dass isokapillare Lösungen gleiche physiologische Wirkungen haben“? ad S. 421: Die Einwände gegen Czapek erscheinen mir im wesentlichen unberechtigt. Dass Nitromethan besondere Giftwirkungen zeigt, ist doch nicht zu leugnen, und man kann doch nicht Äthylenglykol und Glyzerin als Narkotika ansehen! Die Kritik Anm. S. 422 und S. 348 ist nicht zutreffend, besonders möchte ich es aber zurückweisen, wenn Höber S. 423 meine ablehnende Stellung zur Lipoidtheorie in recht unzureichender Weise wiedergibt.

(Aus dem pathologisch-physiologischen Institut der Stadt Köln.)

Nachweis, dass Kalium den Herzvagustonus steigert.

Von

Prof. **H. E. Hering** (Köln.)

(Hierzu Tafel II.)

Es sind jetzt 50 Jahre her, als Traube[1]) angab, dass kleine Dosen von Kalium nitricum beim Hund eine Verminderung der Pulsfrequenz bewirken, die nach Durchschneidung der Vagi einer Steigerung Platz macht. Aus diesem Versuche zog er den Schluss, dass die durch kleine Kalidosen bewirkte Herabsetzung der Pulsfrequenz auf Vaguswirkung beruhe. Ihm schloss sich 1865 P. Guttmann[2]) an, ohne dass er aber für diese spezielle Frage ein Experiment angeführt hätte. Jener Schlussfolgerung Traube's haben jedoch fast alle Experimentatoren, die sich später mit der Kaliwirkung auf das Herz befasst haben, nicht zugestimmt. Nur Rosenberg, dessen französische These aus dem Jahre 1898 mir nicht zugänglich ist, scheint, wie ich einer Arbeit von Tetens Hald[3]) entnehme, sich Traube angeschlossen zu haben.

Hald, der 1905 eine ziemlich ausführliche Mitteilung über „Die Wirkung der Kalisalze auf die Kreislauforgane" veröffentlichte, bemerkt zu den Versuchen jener Autoren: „Sie haben an eine Vagusreizung geglaubt, weil sie in Kaliinjektionsversuchen nach Vagusdurchschneidung eine Steigerung der Pulsfrequenz gesehen haben. Da sie aber diskontinuierliche Injektion verwendet haben, ist es wahrscheinlich, dass die Vagusdurchschneidung mit einer Pause in

1) Berliner klin. Wochenschr. 1864 Nr. 24 S. 250; ferner Gesammelte Beiträge Bd. 1 S. 383.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1865 Nr. 34—36.

3) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 53 S. 227. 1905; hier Literatur.

der Kalizufuhr zusammenfiel, und dadurch ist die Möglichkeit einer Missdeutung der etwa eintretenden Acceleration gegeben. Jedenfalls muss ich mich denjenigen Verfassern anschliessen, die eine Vagusirritation als Ursache der Verlangsamung des Kalipulses nicht annehmen können, denn wie diese habe auch ich niemals gesehen, dass vorhergehende Vagusdurchschneidung oder Atropininjektion das gewöhnliche Bild der Kaliwirkung veränderte."

Kritik der früheren Versuche unter gleichzeitiger Angabe der Bedingungen, die den Nachweis einer Steigerung des Herzvagustonus bei Kalizufuhr ermöglichen.

Obwohl so ungemein zahlreiche Versuche und Mitteilungen über die Kaliwirkung auf das Herz vorliegen, ist in der Tat der Nachweis der in Rede stehenden Vaguswirkung des Kalium noch nicht erbracht worden.

Meine an Hunden und Kaninchen ausgeführten Experimente haben ergeben, dass hierzu die Erfüllung folgender Bedingungen nötig ist:

1. Kleine Dosen. Traube hat dies schon angegeben. Sie sind nach meiner Erfahrung deswegen erforderlich, weil die Dosen, die den Vagustonus steigern, und die etwas grösseren Dosen, die direkt auf das Herz wirkend, die äusserlich analogen Erscheinungen hervorrufen, nahe beieinander liegen. Injiziert man daher zu grosse Dosen, so ruft die Durchschneidung der Vagi keine Frequenzsteigerung hervor, weil schon die zweitgenannte Wirkung eingetreten ist, an der die Vagusdurchschneidung nichts ändert.

2. Kontinuierliche Infusion. Diese hat schon Hald verwendet. Der Einwand der diskontinuierlichen Injektion, den Hald gegenüber Traube gemacht hat, ist berechtigt, da das Verschwinden der Kaliwirkung mit Sistierung der Zufuhr in der Tat rasch erfolgt. Wenn Hald trotzdem die Angabe Traube's nicht bestätigen konnte, so liegt das nach meiner Erfahrung unter anderem mit daran, dass er Kaninchen und nicht, wie Traube, Hunde verwendete, auf welchen Umstand ich gleich noch zu sprechen komme. Hald hat sich aber nach seinen vorliegenden Angaben mit diesem Nachweis überhaupt nicht weiter beschäftigt, denn dass vorhergehende Vagusdurchschneidung oder Atropininjektion das gewöhnliche Bild der Kaliwirkung nicht veränderte, beweist nichts gegen Traube's Ansicht, wenn man nicht genau die Grösse der Dosis und die Infusions-

geschwindigkeit vor und nach der Vagusausschaltung in Betracht zieht, wovon Hald bei diesen ganz kurz mitgeteilten Versuchen nichts angibt. Auch hat er den Versuch, die Vagi während der kontinuierlichen Infusion kleiner Dosen auszuschalten, gar nicht gemacht.

3. Hunde. Hald, wie auch viele andere Autoren haben ihre Säugetierversuche an Kaninchen gemacht. Bei diesen Tieren ist der Nachweis, dass das Kalium den Herzvagustonus steigert, schwieriger zu erbringen als beim Hund, bei dem es unter Einhaltung der angegebenen Bedingungen sehr leicht gelingt.

Unter Einhaltung der angeführten Bedingungen, d. h. während kontinuierlicher Infusion kleiner Dosen KCl beim Hund, konnte ich feststellen, dass die hierdurch erfolgte negativ chronotrope und, was bisher überhaupt noch nicht angegeben worden war, auch die negativ inotrope Wirkung auf das Herz nach der Durchschneidung beider Vagi einer positiv chronotropen und inotropen Herztätigkeit Platz macht. Hiermit ist der Nachweis geliefert, dass Kalium den Herzvagustonus steigert, denn die negativ chronotrope und inotrope Wirkung verschwand nach der Vagotomie, obwohl die Infusion des KCl weiterging.

Ausserdem habe ich mich auch noch davon überzeugt, dass nach der Vagotomie die gleichlang andauernde oder auch in etwas kürzerer Zeit erfolgende Infusion der gleichen Menge KCl die negativ chronotrope und inotrope Herzwirkung nicht zur Folge hatte.

Methodik.

Als Versuchstiere dienten acht Hunde und sieben Kaninchen. Die Hunde erhielten Morphium. Vor Eröffnung des Thorax wurden die Tiere curaresiert und künstlich ventiliert. Die Verzeichnung der Tätigkeit des rechten Vorhofes (*A*) und der rechten Kammer (*V*) erfolgte in der im Institute üblichen Weise mit Hilfe der Knoll'schen Suspensionsmethode. Die linke Karotis war mit einem Hürthle'schen Tonometer, die rechte Vena jugularis mit einer Bürette verbunden, aus welcher das KCl je nach der Hahnstellung entsprechend langsam abfliessen konnte. Bei Hunden verwendete ich immer 1%ige Lösungen, bei Kaninchen meistens niedrigere Konzentrationen

($^3/_4$—$^1/_2$ %). Die Geschwindigkeit der Infusion wurde so geregelt, dass die Kaliwirkung ganz allmählich zunahm. Hatte letztere einen entsprechenden Grad erreicht, den man am Kymographion direkt ablesen konnte, so wurden die vorher präparierten Nervi vagi nacheinander durchschnitten, während die Infusion noch einige Zeit weiterging. Nach Beendigung dieses Versuches wurde nach einiger Zeit nochmals dieselbe Menge KCl in der gleichen oder auch in einer kürzeren Zeit infundiert, um zu sehen, welche Wirkung jetzt die Infusion hatte.

Versuche an Hunden.

In einigen Versuchen wurden die Hunde nur morphinisiert und atmeten spontan, und der Puls wurde nur mit dem Hürthle'schen Tonometer verzeichnet. Als ein Beispiel sei folgender Versuch angeführt.

Versuch vom 27. Juli 1914.

Hund, 6000 g, 0,1 Morphium. Während 39 Sekunden wurden 22 ccm 1 %iges KCl infundiert. Etwa 22 Sekunden nach Beginn der Infusion wurde der rechte, 3 Sekunden darauf der linke Vagus durchschnitten. Vor Beginn der Infusion Pulsfrequenz in 5 Sekunden 10, vor der Vagotomie $7^3/_4$, nach der Vagotomie 11. Die Infusion ging bis zu Ende der Kurve in Fig. 1 (Taf. II).

In den folgenden zwei als Beispiele angeführten Versuchen wurden auch die Herzabteilungen in der beschriebenen Weise verzeichnet. Die Hunde waren demnach curaresiert und wurden künstlich ventiliert.

Versuch vom 29. Mai 1914.

Hund, 3700 g, 0,14 Morphium, 10 ccm Curare. Während 61 Sekunden wurden 10 ccm 1 %iges KCl infundiert. Nach 26 Sekunden wurde der linke, nach weiteren 24 Sekunden der rechte Vagus durchschnitten. Pulsfrequenz in 5 Sekunden vor der Infusion $10^1/_2$, vor Durchschneidung des linken Vagus 10, nach Durchschneidung des rechten Vagus $11^3/_4$. Außer der Änderung der Pulsfrequenz sieht man an der Vorhofkurve deutlich die negativ inotrope Kaliumwirkung, die nach der Vagotomie einer positiv inotropen Platz macht (Taf II Fig. 2). Nach einiger Zeit wurde dieselbe Menge KCl (10 ccm) innerhalb einer kürzeren Zeit (47 Sekunden) infundiert, ohne dass die negativ chronotrope oder inotrope Wirkung aufgetreten wäre. Pulsfrequenz vor Beginn der Infusion und nach Schluss der Infusion $11^3/_4$. Am rechten Vorhof sieht man statt einer negativ inotropen eine positiv inotrope Wirkung. Ausserdem eine geringe Blutdrucksteigerung (Taf. II Fig. 3).

Versuch vom 20. Juli 1914.

Hund, 23 kg, 0,35 Morphium, 50 ccm Curare. Während 60 Sekunden 12 ccm 1 %iges KCl infundiert. Nach 43 Sekunden wurde der rechte, nach weiteren 6 Sekunden der linke Vagus durchschnitten. Pulsfrequenz in 5 Sekunden vor der Infusion (Taf. II Fig. 4a) 15, vor Durchschneidung des rechten Vagus 12, nach Durchschneidung des linken Vagus 18 (Taf. II Fig. 4b). Um die sehr lange Kurve nicht zu reproduzieren, habe ich etwa die Hälfte herausgeschnitten und in Fig. 4a die Kurven vor der Infusion, in Fig. 4b die Kurven vor, während und nach der Vagotomie wiedergegeben.

Am Vorhof sieht man die stark eingetretene negativ inotrope Wirkung nach der Vagotomie verschwinden. (Das plötzliche Sinken der Kammerkurve gegen Ende der Schreibung ist ein Kunstfehler, indem der Faden von der Übersetzung etwas abrutschte.)

Versuche an Kaninchen.

Wie schon weiter oben erwähnt, ist der bei Hunden leicht zu führende Nachweis, dass KCl den Vagustonus erhöht, bei Kaninchen schwieriger zu erbringen. Dies hängt erstens damit zusammen, dass bei Kaninchen das KCl den Vagustonus nur sehr wenig erhöht, zweitens mit dem Umstande, dass die frequenzherabsetzende Wirkung des KCl leicht in eine frequenzsteigende übergeht, worauf ich in meiner nächsten Mitteilung ausführlicher zu sprechen komme. Anfangs hatte ich die Vermutung, dass die Kaninchen sich vielleicht deswegen nicht zu diesem Nachweis eignen, weil sie aufgespannt ihren Vagustonus fast ganz verlieren[1]). Aus Versuchen, die ich 1903 mit meinem Assistenten E. Gross[2]) an Kaninchen ausgeführt hatte, war mir auch bekannt, dass KCl in schwacher Konzentration, sowohl wenn man den Vagus direkt in die Lösung legt, als auch bei intravenöser Injektion eine gewisse Erhöhung der Erregbarkeit des Vagus bewirkt, so dass die vor der Applikation des KCl zum Beispiel erst bei 19 ccm Rollenabstand wirksame faradische Reizung des Vagus nachher schon bei 22 ccm Rollenabstand wirksam war. Demnach bestand die Möglichkeit, dass bei vorhandenem Vagustonus die den Nervi vagi zuströmenden Erregungen bei grösserer Erregbarkeit der letzteren einen stärkeren Effekt auf das Herz hätten als ohne diese Erhöhung der Erregbarkeit.

Versuche mit Infusion von KCl, in denen ich bei den Kaninchen den Vagustonus, wie bei den Hunden, durch Morphium erhöhte,

1) Pflüger's Arch. Bd. 60 S. 429. 1895.
2) Pflüger's Arch. Bd. 99 S. 264. 1903.

fielen indessen nicht anders aus, als bei nicht morphinisierten Kaninchen. Auch zeigten Hunde, die bei erhaltenen Vagi zum Beispiel eine Frequenz von 180 hatten, also eine Schlagzahl, wie sie Hunde nach Ausschaltung des Vaguseinflusses aufweisen, ebenso die vagustonuserhöhende Wirkung des KCl, wie solche, die zum Beispiel nur eine Schlagzahl von 120 hatten.

Die so geringe vagustonuserhöhende Wirkung des KCl bei Kaninchen ist demnach nicht davon abhängig, ob vor der Infusion des KCl ein Vagustonus bestand oder nicht.

Als ein Beispiel der geringfügigen vagustonuserhöhenden Wirkung des KCl beim Kaninchen sei folgender Versuch angeführt.

Versuch vom 18. Juli 1914.

Kaninchen, 2210 g, 6 ccm Curare; verzeichnet rechter Vorhof, rechte Kammer und Carotispuls. Künstliche Ventilation. Infusion von 18 ccm einer $^3/_4$ %igen KCl-Lösung während 130 Sekunden. Pulsfrequenz vor der Infusion in 5 Sekunden $13^3/_4$, 108 Sekunden nach Beginn der Infusion vor der Vagotomie $12^1/_2$, nach der Vagotomie $13^3/_4$.

Ob bei dem Verhalten der Kaninchen der bekanntlich so grosse Kaligehalt ihrer roten Blutkörperchen eine Rolle spielt, muss vorläufig dahingestellt bleiben. Da Katzen sich bezüglich des Kaligehaltes ihrer Blutkörperchen ähnlich verhalten wie Hunde, gedenke ich später noch an Katzen Versuche zu machen, wie auch gegenüber diesen Fleischfressern noch an anderen Pflanzenfressern Versuche Aufklärung schaffen könnten.

Ergebnisse.

Während langsamer kontinuierlicher Infusion kleiner Dosen KCl tritt beim Hunde eine negativ chronotrope und negativ inotrope Wirkung auf das Herz auf, die nach Durchschneidung der Nervi vagi einer positiv chronotropen und positiv inotropen Herztätigkeit Platz macht.

Die gleichlang andauernde oder selbst in etwas kürzerer Zeit erfolgende Infusion der gleichen Menge KCl ruft nach der Vagotomie bei demselben Tiere jene negativ chronotrope und inotrope Wirkung nicht hervor.

Durch diese Versuche ist der Nachweis geliefert, dass KCl den Herzvagustonus steigert.

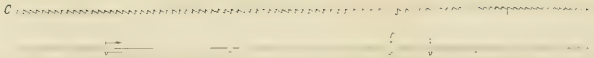


Fig. 1. Hund. Von der ersten Marke bis zum Schlusse der Kurve Infusion von 22 ccm 1% KCl. Beim rechten bei l. linker Vagus durchschnitten.

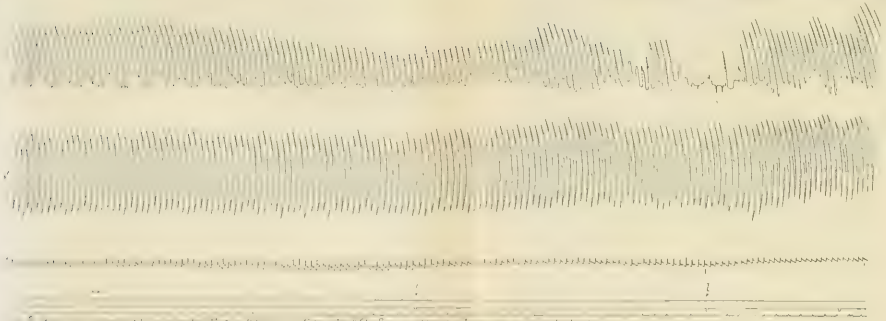


Fig. 2. Hund. Von der ersten Marke [illegible] 10 ccm 1% KCl. Beim rechten bei l. [illegible] Vagus durchschnitten.

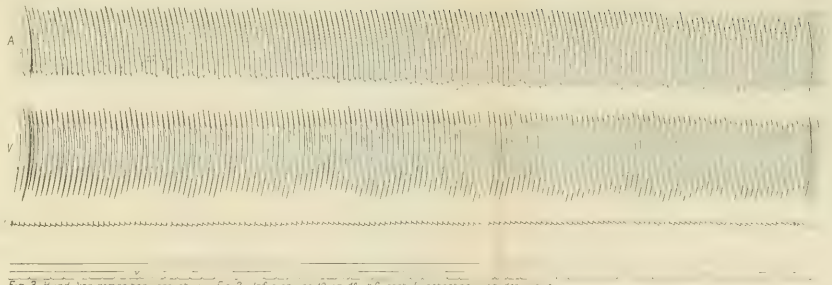


Fig. 3. Hund. Von demselben Versuch wie Fig. 2. Infusion von 10 ccm 1% KCl nach Durchschneidung des Vagus.

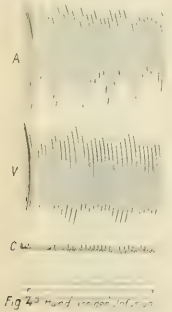


Fig. 4a. Hund. Von der Infusion [illegible]

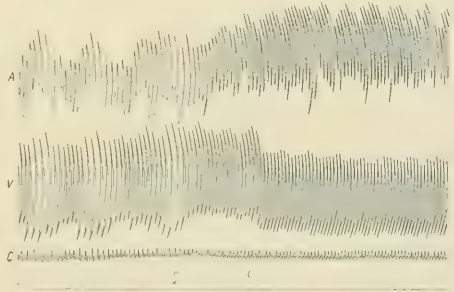


Fig. 4b. Hund. Bis zur letzten Marke wurden 12 ccm 1% KCl infundiert. Beim rechten bei l. linker Vagus durchschnitten.

Da KCl den Herzvagustonus beim Hunde in höherem Maasse steigert als beim Kaninchen, bei dem auch leichter die frequenzmindernde Wirkung in eine frequenzsteigernde umschlägt, ist der Nachweis bei ersterem leichter zu erbringen als bei letzterem. Der Umstand, dass nach Traube die meisten Autoren sich der Kaninchen als Versuchstiere bedienten, erklärt ihre abweichenden Ergebnisse, wozu noch Mängel der Methodik kamen.

(Aus dem pathologisch-physiologischen Institut der Stadt Köln.)

Über erregende Wirkungen des Kalium auf das Säugetierherz.

(Extrasystolische Tachykardie, Flimmern.)

Von

Prof. **H. E. Hering** (Köln).

(Hierzu Tafel III.)

Hinsichtlich der Wirkungen des Kalium auf das Herz geht die allgemeine Anschauung dahin, dass sie eine lähmende ist und eine Gegensätzlichkeit gegenüber der Kalziumwirkung zeigt.

Im Jahre 1912 habe ich[1]) in einer Anmerkung jedoch darauf hingewiesen, dass die Kaliumsalze unter Umständen auch erregend auf das Säugetierherz wirken, und mir vorbehalten darauf zurückzukommen. Bei den Versuchen mit E. Gross[2]) am isolierten, künstlich durchströmten Säugetierherzen waren uns erregende Wirkungen des KCl nicht begegnet; um so mehr fielen mir die späteren Beobachtungen auf, in denen ich (ebenfalls am isolierten, künstlich durchströmten Säugetierherzen) auf Zusatz von KCl unter Umständen Frequenzsteigerungen sah.

Inzwischen sind auch am Froschherzen erregende Wirkungen beschrieben worden, und zwar 1913 von Clark[3]), 1914 von K. Böhm[4]) und im Institute F. B. Hofmann's von Takuzo Sakai[5]). Letzterer legt anscheinend nur geringes Gewicht auf diese Beobachtungen; wenigstens erwähnt er sie nicht in der Zusammenfassung seiner Ergebnisse.

1) Münchener med. Wochenschr. 1912 Nr. 15 Anm. 30.
2) Pflüger's Arch. Bd. 99 S. 264. 1903.
3) Journ. of Physiol. vol. 47 p. 66. 1913.
4) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 75 S. 230. 1914.
5) Zeitschr. f. Biol. Bd. 64 S. 505. 1914.

Am Säugetierherzen ist mir die frequenzsteigernde Wirkung des KCl jetzt auch bei Versuchen am ganzen Tiere aufgefallen, was ich schon in meiner letzten Mitteilung[1]) erwähnte.

Hier wäre anzuführen, dass Tetens Hald[2]) an Kaninchen eine „mitunter (bei weitem nicht immer) eintretende Acceleration der Herzbewegungen nach dem Aufhören der Kaliinfusion" beobachtet hat, die einen bedeutend höheren Wert als vor der Infusion erreichte; mit einer Analyse dieser Acceleration hat er sich nicht beschäftigt.

Eine Acceleration habe ich indessen nicht nur nach Beendigung, sondern auch während der Infusion der Kalilösung gesehen.

Was mich bei dieser Acceleration zunächst interessierte, war:

1. dass sie erst sekundär auftrat, d. h. die primäre Wirkung des infundierten KCl war mit Bezug auf die Frequenz eine retardierende, und erst später trat die Acceleration auf;
2. dass diese Acceleration unvermittelt aufzutreten pflegte.

Als ein Beispiel sei folgendes angeführt:

Versuch vom 28. Mai 1914.

Kaninchen, 2600 g. Während 25 Sekunden wurden 4 ccm 1%iges KCl infundiert. Nachdem sich die Frequenz von 16,5 in 5 Sekunden auf 15,5 verringert hatte, trat 15 Sekunden nach Beginn der Infusion plötzlich eine Tachykardie auf von 22 in 5 Sekunden, die auch nach Beendigung der Infusion weiterbestehen blieb, für kurze Zeit sich noch mehr steigerte, um plötzlich sich wieder auf die Schlagzahl vor Beginn der Infusion einzustellen (s. Taf. III Fig. 1).

Aus dem plötzlichen Anfang und Ende der Tachykardie ergab sich, dass es sich hier um eine extrasystolische Tachykardie handelt. Damit stimmt überein, dass sie ungleich leichter und häufiger bei Kaninchen als bei Hunden auftritt, denn nach meiner ausgiebigen Erfahrung neigen Kaninchen viel mehr zu Extrasystolen als Hunde. Sie tritt auch nach vorhergehender Vagotomie auf, ist also nicht etwa auf eine Vaguslähmung zu beziehen.

Bevor ich mich diesen, an Kaninchen während der Kaliinfusion leicht zu beobachtenden extrasystolischen Tachykardien weiter zuwende, sei erwähnt, dass ich kurze Zeit nach dem Sistieren der Infusion von KCl auch Accelerationen beobachtet habe, für deren

1) Pflüger's Arch. Bd. 161 S. 537. 1915.
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 53 S. 227. 1907.

extrasystolische Natur, ohne sie auszuschliessen, ich keinen sicheren Anhaltspunkt habe.

Als Beispiel diene folgende Beobachtung am Hund.

Versuch vom 29. Mai 1914.

Hund, 9700 g, 0,14 g Morphium, 10 ccm Curare, Vagi erhalten. Künstliche Respiration. Während 15 Sekunden wurden 8 ccm 1 %iges KCl infundiert. Bei sehr starker negativ inotroper Wirkung auf den Vorhof sank die Frequenz bis etwa 9 Sekunden nach Sistierung der Infusion von $12^1/_2$ in 5 Sekunden vor der Infusion auf 11, um dann auf 14 in 5 Sekunden zu steigen. Es sei bemerkt, dass das Nachlassen der negativ inotropen Wirkung, die viel stärker ist als die negativ chronotrope Wirkung, auch langsamer erfolgt, wozu kommt, dass ihr die positiv chronotrope Wirkung entgegenarbeitet (s. Taf. III Fig. 2).

Von Bedeutung für die Erklärung der extrasystolischen Tachykardien wie auch des später erwähnten Kammerflimmerns erscheint die Tatsache, dass ich bei Kaninchen und Hunden die automatisch schlagenden Kammern nach Infusion von KCl frequenter schlagen sah. — Die Kammerautomatie war vorher durch Delphinin herbeigeführt worden.

Versuch vom 20. Mai 1914.

Kaninchen. 2600 g. Verzeichnet rechter Vorhof, rechte Kammer, linke Carotis. Curaresiert. Künstlich ventiliert. Delphinin. Beide Vagi durchschnitten. Rückläufige Schlagfolge. Nach Infusion von 2 ccm 1 %igem KCl während 5 Sekunden schlagen die Kammern und in Abhängigkeit davon die Vorhöfe häufiger; interessant ist, dass etwa 5 Sekunden nach dem Ende der Infusion die rückläufige Schlagfolge umschlägt in eine rechtläufige mit erniedrigter Frequenz (s. Taf. III Fig. 3). Zu bemerken wäre noch, dass keine frequenzherabsetzende Wirkung des KCl während der Infusion eintrat, wohl aber eine kontraktionsschwächende.

Ähnlich verhielt es sich bei folgendem Versuche beim Hund.

Versuch vom 16. Mai 1914.

Hund, 7000 g. Verzeichnet rechter Vorhof, rechte Kammer, linke Carotis. Curaresiert. Künstlich ventiliert. Beide Vagi durchschnitten. Dissoziation von Kammern und Vorhöfen bewirkt durch Delphinin. Infusion von 2 ccm 1 %igem KCl während 5 Sekunden. Eine Herabsetzung der Frequenz ist nur an den Vorhöfen zu sehen. Etwa 9 Sekunden nach Beendigung der Infusion begannen die Kammern wie auch die Vorhöfe unabhängig voneinander frequenter zu schlagen als vor der Infusion des KCl, so dass an den Kammern die Frequenz von 10 in 5 Sekunden, an den Vorhöfen von 7 in 5 Sekunden auf $11^1/_2$ in 5 Sekunden stieg. Beide schlagen auch stärker, was besonders an den Vorhöfen deutlich zu erkennen ist.

Zum weiteren Beweis für die Kammerautomatie, die schon aus der Dissoziation genügend hervorgeht, diene die anschliessende Vagus-

reizung, während welcher die supraventrikulären Herzabschnitte stark negativ chronotrop und inotrop, die Kammern aber nicht beeinflusst werden (s. Taf. III Fig. 4). Diese Beobachtung der Frequenzsteigerung nach Infusion von KCl habe ich nicht nur einmal, sondern in diesem Versuche jedesmal (fünfmal wiederholt) gemacht. Da diese Beobachtungen während Aussetzung der künstlichen Ventilation gemacht wurden, prüfte ich, ob ebenso langes Aussetzen der k. V. ohne Kaliinfusion auch diese Erscheinung bewirkte; es war nicht der Fall.

Mein Hauptinteresse bei diesen Versuchen über die Wirkung des Kaliums auf das Säugetierherz war ausser auf die erwähnten extrasystolischen Tachykardien auf das durch die Kalisalze hervorrufbare und an jene Tachykardien sich oft anschliessende Flimmern des Herzens gerichtet.

Die lang bekannte lähmende Wirkung der Kalisalze hatte ich [1]) im Jahre 1903 benützt, um das Flimmern zu beseitigen und das Herz wieder zu koordinierter Tätigkeit zu bringen, was an künstlich durchströmten Säugetierherzen leicht gelingt, da die Salze wieder ausgespült werden.

Angesichts dieser lähmenden Wirkung der Kalisalze ist es nun interessant, dass die Kalisalze Flimmern des Herzens auch hervorrufen, also eine gerade gegenteilige Wirkung haben können, denn das Flimmern ist eine Erregungserscheinung.

Die Flimmern erzeugende Wirkung intravenöser Injektion von Kalisalzen bei Säugetieren geht, worauf ich [2]) erst kürzlich wieder aufmerksam machte, schon aus einer vor 40 Jahren erschienenen Mitteilung von Aubert und Dehn [3]) hervor, in der sie auf S. 122 die „klonischen Kontraktionen oder Konvulsionen des Herzens" beschrieben: „Bewegungen, welche mit grosser Geschwindigkeit völlig verworren durcheinander gehen, etwa als ob eine Menge Würmer hastig durcheinander kröchen."

Darüber, ob diese Wirkung der Kalisalze eine Erregungs- oder Lähmungserscheinung sei, sprechen sich die Autoren auf zwei verschiedenen Stellen ihrer Abhandlung verschieden aus. Auf S. 125 sagen sie: „Es kann also nur eine Lähmung des regulierenden Zentralorgans angenommen werden," wobei sie unter letzterem das „Koordinationszentrum des Herzens" verstehen. Auf S. 146 drücken

1) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 17 S. 1. 1903.
2) l. c. sub 1 S. 544.
3) Pflüger's Arch. Bd. 9 S. 122. 1874.

sie sich jedoch folgendermaassen aus: „Will man sich an den unklaren Ausdruck ‚Erregung' klammern, so kann man sich allenfalls denken, dass das Koordinationszentrum auch erregt wird, so stark, oder in seinen einzelnen Teilen so ungleichmässig, dass die normalen Koordinationen nicht mehr zustandekommen."

Dass das Flimmern des Herzens eine Erregungserscheinung ist, darüber besteht heute kein Zweifel; ich[1]) habe es im Jahre 1900 als eine myoerethische Unregelmässigkeit des Herzens bezeichnet, wie die Extrasystolen, in Anschluss an welche, wie ich seinerzeit fand, das Flimmern oft auftritt. Da das Flimmern eine Erregungserscheinung ist und Kalisalze Flimmern des Herzens hervorzurufen vermögen, zeigt also auch diese Wirkung, dass Kalisalze auf das Herz erregend zu wirken vermögen, und dass die bis vor kurzem herrschende Lehre von der lähmenden Wirkung der Kalisalze auf das Herz einer Korrektur bedarf.

Mit Bezug auf die von mir gemachten Erfahrungen über die Wirkung der Kalisalze auf das Säugetierherz, dürfte diese Korrektur aber nicht schlankweg lauten, dass die Kalisalze auf das Herz in geringen Dosen erregend, in grösseren lähmend wirken, sondern es muss, worauf ich besonders die Aufmerksamkeit lenken möchte, bei der zu beobachtenden Wirkung der Kalisalze auf das Herz auch ihr Angriffspunkt in Betracht gezogen werden, wie auch die Bedingungen, unter denen die Kaliwirkung studiert wird.

Wie schon erwähnt, habe ich in den Versuchen mit E. Gross erregende Wirkungen des KCl auf das Säugetierherz nicht beobachtet, sei es, dass wir die Kalikomponente der Ringer'schen Lösung durch Hinzufügen von KCl oder durch Weglassen des CaCl erhöhten.

Böhm (l. c.) hat kürzlich mitgeteilt, dass er im zweiten Falle an den Atrien des Froschherzens positiv chronotrope Wirkungen des K-Ions beobachtete. Allerdings fehlte bei diesen Versuchen in der Spülflüssigkeit noch ein Bestandteil, das Bikarbonat. Böhm konnte diese positiv chronotrope Wirkung bei Zufuhr kleiner Mengen von Chlorkalium auch nach länger fortgesetzter Spülung mit reiner Kochsalzlösung sehen.

Auch A. J. Clark (l. c.) hatte bei Erhöhung des KCl-Gehaltes der Ringer-Lösung am Froschherzen Frequenzerhöhung beobachtet. Diese Frequenzerhöhung fehlte, wie ich den Tabellen seiner Fig. 3 entnehme, in den Fällen, in denen der osmotische Druck durch Hinzufügung von Zucker konstant gehalten wurde, während die NaCl-Konzentration reduziert war.

1) Prager med. Wochenschr. Bd. 26 Nr. 1—2.

Takuzo Sakai (l. c.), der bei Erhöhung des KCl-Gehaltes eine leichte Frequenzzunahme des isolierten Froschherzventrikel beobachtete, benutzte eine modifizierte Göthlin-Lösung zur Durchspülung und beschreibt diese Frequenzzunahme bei Verwendung des „1 ‰ NaCl-Gemisch", d. h. einer Lösung, die statt 6 ‰ NaCl und 2,85 ‰ Traubenzucker nur 1 ‰ NaCl aber 31,5 ‰ Zucker enthielt, eine Änderung in der Zusammensetzung der Flüssigkeit, die in den Versuchen von Clark bei einer analogen Änderung der Ringer-Lösung jene Frequenzzunahme durch Erhöhung des KCl-Gehaltes an ganzen Herzen nicht beobachten liess.

Wie aus den angegebenen Beobachtungen zu ersehen ist, sind die Bedingungen, unter denen die positiv chronotropen Wirkungen des KCl am Froschherzen bisher beobachtet wurden, durchaus nicht die gleichen, und es wird weiterer Versuche bedürfen, um hier Klarheit zu schaffen. Es sei nur noch darauf hingewiesen, dass z. B. die Zusammensetzung der von Clark und der von Böhm verwendeten Ringer-Lösung nicht die gleiche war, ferner dass wohl auch zu beobachten wäre, ob die Versuche an Eskulenten (Böhm, Sakai) oder Temporarien (Clark) und in welcher Jahreszeit sie gemacht wurden usw.

Ähnliches gilt bezüglich der Beachtungen der Bedingungen, unter denen die Kaliwirkung auf das Herz geprüft wird, auch für das Säugetierherz.

So möchte ich speziell hervorheben, dass ich an den mit Ringer'scher Lösung künstlich durchströmten Säugetierherzen bei Hinzufügung von KCl bis jetzt noch niemals Flimmern auftreten sah, während es bei den Versuchen am ganzen Tier bei entsprechender Dosis leicht hervorzurufen ist. Damit komme ich wieder auf die Flimmern erregende Wirkung der Kalisalze zu sprechen, die ein besonderes Interesse beansprucht.

Wie oben betont, ist bei der Beurteilung der zu beobachtenden Wirkung der Kalisalze auf das Herz auch ihr Angriffspunkt in Betracht zu ziehen. Während man früher einfach von Herzflimmern sprach, habe ich gefunden, dass die Kalisalze vorwiegend und zunächst Kammerflimmern hervorzurufen pflegen, dem sich aber Vorhofflimmern anschliessen kann. Aus dieser Tatsache ergibt sich, dass die Kalisalze eine heterotope Reizbildung hervorzurufen vermögen, was mit meinen weiter oben schon mitgeteilten Beobachtungen vom Auftreten extrasystolischer Tachykardien bei Infusion von KCl übereinstimmt, die in Flimmern übergehen können. Es geht ferner aus meinen Beobachtungen hervor, dass die nomotope Reizbildungsstelle sich

gegenüber den Kalisalzen im allgemeinen anders verhält als die heterotopen Reizbildungsstellen. Auch zu der Zeit, zu welcher es zur heterotopen Reizbildung an den Kammern und zum Flimmern kommt, schlagen im allgemeinen die Vorhöfe seltener als vor Beginn der Kaliinfusion, was sich bei erhaltenen Vagi noch stärker bemerkbar macht als bei durchschnittenen Vagi, aber auch dann noch bemerkbar ist; erst nach den Kammern können, wie schon bemerkt, auch die Vorhöfe in Flimmern geraten.

Begünstigend für das Auftreten des Kammerflimmerns wirkt allem Anschein nach die kontraktionsschwächende Kaliwirkung. Dass eine negativ inotrope Wirkung das Auftreten von Flimmern befördern kann, darauf habe ich (l. c.) erst kürzlich hingewiesen. Ich erinnerte an die Tatsache, die am Froschherzen besonders F. B. Hoffmann studiert hat und die nach meiner Erfahrung auch für das Säugetierherz gilt, dass durch den negativ inotropen Einfluss mit der Abschwächung der Kontraktionen der Muskelfasern auch ihre refraktäre Phase verkürzt wird, womit das häufigere Wirksamwerden der Reize begünstigt wird. Mit Bezug auf die Kaliwirkung steht damit anscheinend im Gegensatz, dass bisher von allen Autoren nur eine die refraktäre Phase verlängernde Wirkung der Kalisalze beobachtet worden ist. Zur Erklärung dieses anscheinenden Gegensatzes sei folgendes angeführt. Dass entsprechende Dosen der Kalisalze die refraktäre Phase verlängern, ist zweifellos. Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen schliessen es aber nicht aus, dass unter Umständen bei kleineren Dosen im Beginn der kontraktionsschwächenden Kaliwirkung die refraktäre Phase verkürzt ist. Dies dürfte wohl der Fall sein, soweit es sich bei der Kaliwirkung um eine negativ inotrope Vaguswirkung handelt. Ob es sich jedoch bei der vor dem Auftreten des Flimmerns zu beobachtenden kontraktionsschwächenden Kaliwirkung an den Kammern um eine Vaguswirkung handelt, bedarf noch weiterer Untersuchungen. Sichergestellt habe ich bis jetzt nur, dass auch nach Durchschneidung der Vagi jene Wirkung an den Kammern vor Eintritt des Flimmerns zu sehen ist (wie die weiter unten folgenden Beispiele auch zeigen), und dass auch nach vorhergehender Injektion von Atropin das KCl Flimmern hervorruft; doch habe ich aus äusseren Gründen noch nicht prüfen können, ob im letzteren Falle vor Beginn des Flimmerns auch die kontraktionsschwächende Kaliwirkung an den Kammern auftritt, wie ich auch

noch nicht untersuchen konnte, ob nach Atropinisierung das Kaliflimmern leichter oder schwerer auftritt. Mit Gross habe ich zwar seinerzeit beobachtet, dass auch nach Atropinisierung KCl am Säugetierherzen „Verkleinerung und Verlangsamungen der Kontraktionen, eventuell Herzstillstand hervorruft", aber damit ist jene spezielle Frage noch nicht beantwortet.

Zur Erklärung des erwähnten anscheinenden Gegensatzes wäre auch daran zu erinnern, dass die Prüfung des Verhaltens der refraktären Phase immer nur mit Hilfe elektrischer Reize erfolgt ist, was aber nicht beweist, dass die Änderung der Anspruchsfähigkeit auf die natürlichen Reize sich in jeder Beziehung ebenso verhält[1]).

Als Beispiele für das Kaliflimmern wähle ich, um nicht zu viel Abbildungen zu bringen, zwei Fälle, in denen die Vagi zuvor durchschnitten waren, und zwar ein Beispiel vom Hund und eines vom Kaninchen.

Versuch vom 29. Mai 1914.

Hund, 9700 g, 0,14 g Morphium, 10 ccm Curare. Künstlich respiriert. Verzeichnet: rechter Vorhof, rechte Kammer, linke Carotis. Vagi durchschnitten. Wie Fig. 5 (Taf. III) zeigt, wurden innerhalb 17 Sekunden 7,5 1 %iges KCl infundiert. Noch bevor die Infusion beendet war, sah man eine deutliche und zunehmende Abschwächung der Kontraktionen der Kammern. Plötzlich kommt es zu heterotoper Automatie, die Kammern schlagen in einem kleinen Intervall vor den Vorhöfen, aber letztere unabhängig von den Kammern, denn die Vorhöfe behalten den Rhythmus bei, während die Kammerkontraktionen beschleunigt sind und schliesslich in ein grobschlägiges Flimmern übergehen. Dass die Vorhofkontraktionen zu Beginn der Kammerautomatie plötzlich verkleinert erscheinen, rührt von der bekannten Erscheinung her, dass die Vorhöfe ihr Blut wegen der noch bestehenden Kammerkontraktionen nicht in diese eintreiben und daher sich nicht verkleinern können.

Versuch vom 18. Juli 1914.

Kaninchen, 2210 g, 6 ccm Curare. Künstlich respiriert. Verzeichnet: rechter Vorhof, rechte Kammer, linke Carotis. Taf. III Fig. 6 a, aufgenommen zur Zeit vor der Infusion. Dann begann die Infusion einer $^3/_4$ %igen KCl-Lösung. 100 Sekunden nach der Infusion wurde der linke, 6 Sekunden später der rechte Vagus durchschnitten (s. Taf. III Fig. 6 b). Während die Frequenz vor der Infusion 14 in 5 Sekunden betrug, sank sie bis zur Zeit vor der Vagotomie auf $12^1/_2$, stieg nach der Vagotomie auf $13^1/_2$, um dann wieder ein wenig (auf 13) zu sinken. Plötzlich setzte eine vorzeitige Kammerkontraktion und unmittelbar anschliessend Flimmern ein. An den Vorhöfen sieht man zur Zeit der

1) Pflüger's Arch. Bd. 143 S. 370. 1911.

vorzeitigen Kammerkontraktion noch zwei, auch vorzeitige Kontraktionen und plötzlich ebenfalls Flimmern. Bei der zweiten Marke wurde die Infusion sistiert; es waren 18 ccm abgeflossen. Die kontraktionsschwächende Kaliwirkung sieht man an den Vorhöfen, wie an den Kammern. Auch nach der Vagotomie nahm sie noch zu bis zum Eintreten des Flimmerns.

Wie es sich auch mit der speziellen Genese jener vor dem Kammerflimmern an den Kammern zu beobachtenden kontraktionsschwächenden Kaliwirkung verhalten mag, ob es sich um eine Vaguswirkung handelt oder nicht, in beiden Fällen wäre es doch eine Lähmungserscheinung auf dem Gebiete der Kontraktilität, wenn sie auch im ersten Falle durch eine Erregung der Vagi erst sekundär hervorgerufen würde.

Ich hebe dies hervor, weil viele Stoffe, die das Auftreten von Flimmern begünstigen, wie zum Beispiel das Muskarin, oder selbst Flimmern hervorzurufen vermögen, wie zum Beispiel das jetzt in meinem Institute von Bruno Kisch[1]) am Kalt- und Warmblüterherz studierte Delphinin, auch diese vor dem Flimmern auftretende kontraktionsschwächende Wirkung zeigen. Dieser Umstand ist für die Pathologie von Bedeutung, denn er weist darauf hin, dass auch beim Menschen Herzschwäche ein das Auftreten von Flimmern begünstigender Koeffizient sein wird, worauf ich an anderer Stelle noch eingehender zurückkommen werde. —

Wenn wir die bis jetzt beobachteten erregenden Wirkungen der Kalisalze auf das Herz überblicken, so ergibt sich, dass sie sich alle auf eine Steigerung der Reizbildung beziehen, während bisher, soviel mir bekannt ist, noch von niemanden eine kontraktionssteigernde Kaliwirkung beschrieben worden ist. In Fig. 4 (Taf. III) sehen wir zwar, dass der Vorhof zur Zeit seiner Frequenzsteigerung auch deutlich stärker sich zusammenzieht, aber dies geschieht erst einige Sekunden nach Beendigung der Kaliuminfusion.

Die Kontraktionssteigerung, verbunden mit Frequenzsteigerung macht ganz den Eindruck einer Acceleranserregung.

Diese Beobachtung wurde beim Hunde gemacht. In der Fig. 3, die vom Kaninchen unter sonst ähnlichen Umständen gewonnen wurde, ist jene kontraktionssteigernde Wirkung am Vorhof nicht zu sehen; dies ist begreiflich, da die Vorhöfe hier rückläufig von den Kammern aus zum Schlagen angeregt werden.

1) Festschr. d. Akad. f. prakt. Med. in Köln.

Was die Steigerung der Reizbildung in den oben mitgeteilten Versuchen anbelangt, so betrifft sie interessanterweise die heterotopen Reizbildungsstellen. Wie schon hervorgehoben, verhalten sich also diese gegenüber dem KCl anders als die nomotope Reizbildungsstelle. Die heterotopen Reizbildungsstellen wurden durch das Kalium zur Reizbildung angeregt, wenn das Herz nomotop schlägt; wenn schon heterotope Automatie vorhanden ist, wie zum Beispiel in Fig. 3 (Taf. III), wird diese im accelerierenden Sinne beeinflusst. Das gilt natürlich nicht für grosse Dosen Kalium, die alles lähmen.

Die verschiedenartige Einwirkung des KCl auf die nomotope und heterotope Reizbildungsstelle ist wiederum ein Beispiel dafür, dass sich verschiedene Abschnitte des Herzens analoger Funktion (Reizbildung) gegenüber der gleichen Einwirkung verschieden verhalten können, und fordert neuerdings auf, der spezifischen Verschiedenheit der einzelnen Teile des Herzens analoger Funktion mehr Beachtung zu schenken, was auch für die Pathologie von Bedeutung ist, worauf ich schon öfter aufmerksam gemacht habe.

Wie weiter oben angeführt, habe ich an den mit Ringer'scher Lösung künstlich durchströmten Säugetierherzen durch Hinzufügung von KCl bis jetzt noch niemals Flimmern auftreten sehen, obwohl in solcher Weise durchströmte Herzen, besonders Hundeherzen, verhältnismässig leicht ins Flimmern geraten. Es wird weiterer Versuche bedürfen, um festzustellen, auf welche Verschiedenheit der in Betracht kommenden Koeffizienten dies zurückzuführen ist, im besonderen auch, ob und inwieweit bei den in dieser Mitteilung beschriebenen erregenden Wirkungen das KCl auf gewisse heterotope Reizbildungsstellen eine Erregung der Acceleratoren beteiligt ist.

Ergebnisse.

Infusion von KCl vermag bei Hunden, leichter noch bei Kaninchen Tachykardien auszulösen.

Diese Tachykardien sind extrasystolische (heterotope); sie treten sekundär auf, während die primäre Wirkung des KCl eine Bradykardie ist.

Bei etwas grösseren Dosen KCl tritt Kammerflimmern auf, an welches sich Vorhofflimmern anschliessen kann.

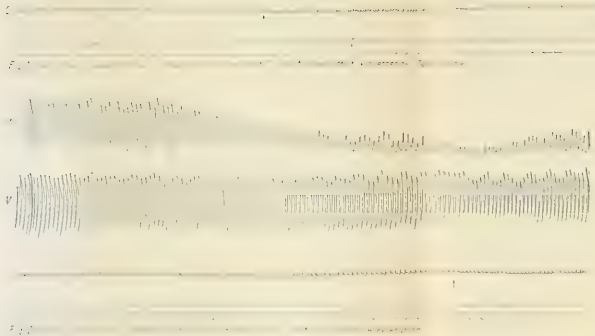
Begünstigt wird das Auftreten des Kammerflimmerns durch die schon vor dem Flimmern bemerkbare kontraktionsschwächende Kaliwirkung.

Aus den angeführten Tatsachen geht hervor:

1. dass KCl auf gewisse heterotope Reizbildungsstellen erregende Wirkungen auszuüben vermag;

2. dass diese heterotopen Reizbildungsstellen auf entsprechende Dosen von KCl anders reagieren als die nomotope Reizbildungsstelle;

3. dass Dosen von KCl, welche auf heterotope Reizbildungsstellen erregend einzuwirken vermögen, die Kontraktilität schwächen.



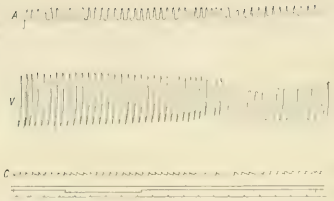


Fig. 3. Hund. Während Senkung der Marke Infusion von 2 ccm 1% KCl. Nachher Acceleration bei rücklaufiger Schlagfolge, die plötzlich in eine rechtläufige mit erniedrigter Frequenz umschlägt

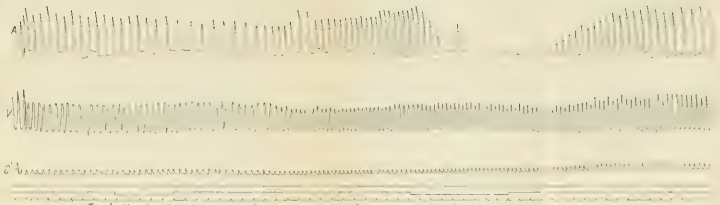


Fig. 4. Hund. Während der ersten Senkung der Marke Infusion von 2 ccm 1% KCl. Nachher Acceleration der dissoziiert schlagenden Kammern und Vorhöfe. Während der zweiten Senkung der Marke farad. Reizung des rechten Vagus, nur wirksam auf die Vorhöfe

Fig. 6a Kammern von Infusion

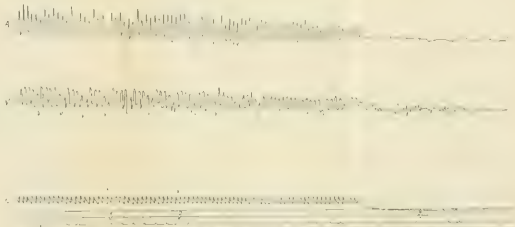


Fig. 6b Bei Marke 1 wurde [illegible] Beginn der Infusion [illegible] Marke 2 [illegible] rechte Vagus durchschnitten. Bei Marke 3 [illegible] Infusion 25 waren 18 ccm [illegible] Lösung eingeflossen. Flimmern

(Aus dem Laboratorium für allgem. und vergl. Physiologie beim k. k. physiol. Institut der böhm. Universität in Prag.)

Über die reflektorische Einwirkung des Sauerstoffgehaltes im Wasser (inbesondere) auf die Atembewegungen der Fische.

Von

cand. med. **Josef Petřík.**

I. Einleitung.

Es lässt sich heutzutage nicht mehr bezweifeln, dass der Atemrhythmus der Fische, was seine zentrale Blutregulierung betrifft, wenigstens in Hinsicht auf den Sauerstofffaktor ähnliche Bedingungen aufweist, wie es für die übrigen Wirbeltiere bekannt ist. Für den Kohlensäuregehalt des Blutes, der bei den Säugetieren so hohe regulatorische Bedeutung besitzt, scheint allerdings bei den Fischen eine ähnliche Rolle nicht erwiesen zu sein; dass aber die Kohlensäure des Atemmediums den Atemrhythmus reflektorich stark ändern kann, ist zweifellos. Es ist nun bemerkenswert, dass sich auch eine Reihe von Beobachtungen zusammenstellen lässt, die davon zeugen, dass neben der vom Blute aus bewirkten auch zugleich eine reflektorische Beeinflussung des Atemrhythmus der Fische durch die Sauerstoffverhältnisse des Atemmediums besteht. Die zu schildernden Versuche wollen diese periphere Beeinflussung der Atembewegungen der Fische durch den Sauerstoffgehalt des äusseren Mediums eingehender ermitteln.

II. Kritische Übersicht der Literatur.

Die diesbezügliche Literatur ist von Babák (Die Mechanik und Innervation der Atmung, Abt. Fische, in Winterstein's Handb. d. vergl. Physiol. Bd. 1 Hälfte 2 S. 597 ff.) ausführlich systematisch zusammengestellt. Hier soll daher nur eine spezielle Übersicht folgen, wobei wir einerseits den Beobachtungsmethoden

Aufmerksamkeit schenken wollen, da durch die letzteren die Atembewegungen weitgehend reflektorisch beeinflusst werden können, und andererseits die reflektorischen Atemeinflüsse bei den Fischen gedrängt anführen, in Hinsicht auf unser spezielles Problem. Die einfache Inspektion der älteren Beobachter wurde nämlich durch komplizierte Untersuchungsmethoden verdrängt, bei denen viel zu oft die grosse Empfindlichkeit der Fische übersehen und die Tiere nahezu wie physikalische Objekte behandelt wurden. Das uns jetzt selbstverständlich erscheinende Verhalten der Fische gegenüber zum Beispiel verschiedenem Sauerstoffgehalte des Wassers, wie es auch schon von den älteren Autoren bisweilen erkannt worden war, wurde durch der Natur der Fische widerstrebende Methoden weitgehend verdeckt, und erst als die Inspektionsmethode wieder zu Ehren gebracht wurde, ist man zur Erkenntnis des wahren Sachverhaltes gelangt.

Schönlein und Willem[1]) zum Beispiel experimentierten an aus dem Wasser herausgenommenen Fischen, denen in das eine Spritzloch der wasserzuführende Schlauch eingenäht wurde. Die Tiere blieben dabei nicht länger als etwas über 2 Stunden am Leben. Zu den Versuchen wurden nach den Angaben der Autoren Tiere verwendet, an denen schon vorher länger experimentiert worden war. Die Autoren betonen den exspirationsauslösenden Einfluss der Mundhöhlenfüllung. Den Einfluss der Exspirationsstellung des Atemapparates auf die Inspiration konnten sie nicht feststellen, sie setzen ihn aber aus Analogiegründen voraus. Sie halten die kinästhetischen Reize, die während jeder Phase des Atemaktes entstehen, für die nervösen Impulse, welche reflektorisch die folgende Phase hervorrufen.

Bethe[2]) band seine Fische (*Scyllium catulus*, *S. canicula*) auf ein Brett auf und führte das Atemwasser durch eine in das Spritzloch eingeführte Glaskanüle zu. Der Fisch atmete im Bassin. Die Zuleitung sauerstofffreien Wassers liess die Atembewegungen 30 bis 40 Minuten unverändert (um endlich — wohl schon wegen der Erstickung — eine Abnahme der Frequenz und Intensität zu bedingen); sauerstoffgesättigtes Wasser rief keine apnoischen Er-

---

1) K. Schönlein und V. Willem, Beobachtungen über Blutkreislauf und Respiration bei einigen Fischen. Zeitschr. f. Biol. Bd. 32 S. 590. 1895.

2) A. Bethe, Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems S. 393. Leipzig 1903.

scheinungen hervor. — Bei den Kohlensäureversuchen wurden zu starke Konzentrationen verwendet, die schon Abwehrbewegungen verursachten. Dann stellte sich die „Norm" ein, die allmählich in Narkose überging. — Später nahm er gelegentlich der Versuche, die an *Gobio fluviatilis* zu anderen Zwecken vorgenommen worden waren, Atemfrequenzzählungen vor, die ebenfalls keine regelmässigen Unterschiede in sauerstofffreiem und -geschwängertem Wasser aufwiesen. Um seine Ansicht von der reflektorischen Herkunft des Atemrhythmus zu stärken, hat er es versucht, die peripheren Einflüsse (da geeignete Durchschneidungen der sensiblen Nerven aus technischen Gründen unmöglich waren) durch $^1/_4$%ige Lösung von Kokainchlorhydrat auszuschalten. Die Atembewegungen hörten nach beiläufig 2 Minuten auf, bei erhaltener Reflexerregbarkeit, zum Zeichen, dass es sich um keine zentrale Giftwirkung handelte. Es liessen sich da durch geeignete Reize koordinierte Exspirationen hervorrufen. Aber die Schleimhaut der Atemwege war rezeptorisch gelähmt. Der Autor erklärt für den eigentlichen Atemreiz die kontinuierliche Berührung der Schleimhaut der Atemhöhle mit Wasser nebst kinästhetischen Reizen, die aber allein nicht ausreichen sollen.

Die Kokainversuche Bethe's wurden von mehreren Autoren mit verschiedenem Erfolge wiederholt. Nach van Rynberk[1]) verschwinden gleichzeitig mit den Atembewegungen nach der Kokainisierung auch sämtliche Reflexe. Dieselbe Beobachtung machte Ishihara[2]), während er auf der anderen Seite auch bei völlig unempfindlicher Kiemen- und Rachenschleimhaut (ja sogar nach der Exstirpation der Kiemen) Atembewegungen beobachten konnte; das letztere wurde auch von Westerlund[3]) bei *Carassius vulgaris* beobachtet.

Von besonderem Interesse ist für unsere spezielle Frage Bethe's Angabe, dass besonders am Beginn der Zuleitung von sauerstoffarmem Wasser Abwehrbewegungen und Speien

1) G. van Rynberk, Recherches sur la respiration des poissons. Arch. ital. de Biol. t. 45 p. 195. 1906.

2) M. Ishihara, Bemerkungen über die Atmung der Fische. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 20 S. 157. 1906.

3) A. Westerlund, Studien über die Atembewegungen der Karausche mit besonderer Rücksicht auf den verschiedenen Gasgehalt des Atemwassers. Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 18 S. 261. 1906.

sich beobachten liess. Ob es sich tatsächlich um reflektorische Reizung durch das sauerstoffarme Wasser und nicht durch andere Faktoren gehandelt hat, lässt sich mit Bestimmtheit nicht entscheiden.

Gegen die Untersuchungsmethoden von Schönlein und Willem sowie Bethe hat schon Westerlund eingewendet, dass sich die Versuchstiere dabei gleich am Anfange der Versuche in Erstickungsdyspnoë befanden, so dass nur noch Lähmungserscheinungen beobachtet werden konnten; Baglioni[1]) erklärt ebenfalls ihre von seinen Erfahrungen abweichenden Ergebnisse dadurch, dass die Experimente an frischgefangenen (noch nicht beruhigten) Fischen vorgenommen wurden, wozu noch die Fesselung, der Aufenthalt in der Luft usw. abnorme Zustände geschaffen hatten. Auch Westerlund hat, wie die meisten anderen Autoren, an gefesselten Fischen Untersuchungen angestellt, wenn auch mit schonenderen Methoden. Nach unseren Erfahrungen genügen allerdings schon unvergleichlich schwächere Reize als die Fesselung zur durchgreifenden Abänderung der Frequenz und Tiefe der Atembewegungen, wofür wir später Beispiele anführen werden. Trotzdem lassen sich aus ihren Versuchen wenigstens in bezug auf zentrale Sauerstoffmangeleinwirkung unzweideutige Schlüsse folgern. Nach Westerlund wird bei *Carassius vulgaris* etwa nach 40—60 Minuten langem Aufenthalt in sauerstoffarmem Wasser Dyspnoë ausgelöst. Er bemerkt ausdrücklich, dass unmittelbar nach der Herstellung eines sauerstofffreien Mediums keine Änderung der Atembewegungen zu bemerken war; die vorübergehende Zunahme der Respirationsaktivität während des Wasseraustauschs soll durch unvermeidliche Wasserströmungen hervorgerufen werden. — In seinen Kohlendioxydversuchen aber war die Konzentration (ebenfalls wie bei den oben angeführten Forschern) so hoch, dass nur Abwehrreaktionen und weiter Paralyseerscheinungen auftraten. — Mit dem Ergebnis der Westerlund'schen Sauerstoffmangelversuche befinden sich auch die schon früher von Ishihara ausgeführten Versuche in Übereinstimmung (die Einwirkung auf den Atemrhythmus tritt erst nach einiger Zeit auf, sie muss also als zentral bedingt angesehen werden). Ishihara's Kohlensäureversuche sind mit demselben Fehler behaftet wie bei Westerlund.

1) S. Baglioni, Der Atmungsmechanismus der Fische. Ein Beitrag zur vergleichenden Physiologie des Atemrhythmus. Zeitschr. f. allg. Physiol. Bd. 7 S. 177. 1907.

Kuiper's[1]) Untersuchungen entnehmen wir für unsere Stellungsnahme besonders die Wirkung von plötzlichen Verringerungen des Sauerstoffgehaltes im Atemwasser (bei *Telestes* und *Barbus*): unmittelbar nach dem Einströmen des ausgekochten Wassers soll die Zahl der Atembewegungen in der Zeiteinheit unverändert geblieben sein; dann sank die Frequenz und verkleinerte sich die Exkursion der Atembewegungen. Bei geringen und weiter ansteigenden Kohlensäurezugaben entwickelte sich allmählich deutlicher eine Frequenzabnahme. Kuiper wandte weiter seine Aufmerksamkeit dem Verhalten der Fische in „altwerdendem Wasser" zu, wovon aber für unsere Fragestellung keine Winke zu ziehen sind. Da er in diesem Teile seiner Versuche die Einwirkung des allmählich sinkenden Sauerstoff- und allmählich ansteigenden Kohlensäuregehaltes im äusseren Medium durch reine Sauerstoffmangel- und reine Kohlensäureüberschussversuche gar nicht beleuchten konnte, denkt er unter anderem an die Möglichkeit, dass das relative Verhältnis $CO_2 : O_2$ im Atemwasser in Betracht kommen könnte — vielleicht wird hier die reflektorische Seite der Einwirkung dieses Verhältnisses gemeint; doch es wird durch keine geeigneten Versuchsanstellungen gesucht, diese Annahme zu stützen. Dasselbe gilt für die Annahme spezifisch wirkender Stoffwechselprodukte.

Die von Kuljabko[2]) und Hyde[3]) unternommenen Durchspülungsversuche mit künstlich geänderten Flüssigkeiten bedeuten einen wichtigen Fortschritt der Technik, aber vorwiegend in Hinsicht auf die zentrale („Blut"-)Beeinflussung der Atemzentren. — Erst Baglioni hat (seine Registrierungsversuche ausgenommen) an nicht gefesselten Fischen experimentiert, die einfach in entgastem Seewasser luftdicht eingeschlossen wurden. Schon nach 5 Minuten stellte sich da (*Serranus*, *Scorpaena*, *Scyllium*) eine

---

1) T. Kuiper, Sul meccanismo respiratorio dei pesci ossei. Rendic. della R. Acc. dei Lincei vol. 15 p. 385. 1906. — T. Kuiper, Sur le mécanisme respiratoire des poissons osseux. Arch. ital. de Biol. t. 45 p. 393. 1906. — T. Kuiper, Untersuchungen über die Atmung der Teleostier. Pflüger's Arch. Bd. 117 S. 1. 1907.

2) A. Kuljabko, Quelques expériences sur la survie prolongée de la tête isolée des poissons. Arch. intern. de Physiol. t. 4 p. 437. 1907.

3) J. H. Hyde, A study of the respiratory and cardiac activities and blood pressure in the scate following intravenous injections of salt solutions. The Kansas Univ. Sc. Bull. vol. 5 p. 29. 1909.

typische Dyspnoë ein, die nach etwa 2 Stunden Lähmungserscheinungen Platz machte. Über die unmittelbare Folge der Mediumänderung aber wird nichts berichtet, wahrscheinlich infolge der anfänglichen Unruhe der Fische.

Den Versuchen von Babák[1]) und Babák und Dědek[2]) lag der Gedanke zugrunde, auf die Atemzentren das Blut mit verschiedenem Sauerstoff- und Kohlendioxydgehalte einwirken zu lassen, indem der letztere auf völlig natürlichem Wege, vermittels der Luftatmungsorgane, mit Umgehung der Kiemenatemorgane, abgeändert wurde. Zu diesen Versuchen eigneten sich vorzüglich Fische mit akzessorischen Luftatmungsorganen. So wurde bei *Misgurnus* (*Cobitis*) *fossilis*, dessen Luftatmung einen sehr beträchtlichen Anteil an dem Gesamtgaswechsel nimmt, bei reichlicher Sauerstoffversorgung durch die Darmatmung vollkommene Apnoë der Kiemenatemorgane beobachtet. Die verschluckte Luft wird schnell in den Darm befördert, so dass sie bei dem sehr kurz dauernden Passieren der Mund- und Schlundschleimhaut keine bemerkenswerte spezifische Wirkung auf dieselbe ausüben kann; in der Darmschleimhaut aber sind keine Rezeptoren bekannt, so dass eine periphere, reflektorische Einwirkung auf das Atemzentrum vom Darm aus als kaum wahrscheinlich betrachtet werden kann. Die sich einstellende Apnoë muss danach als zentral, durch Blutreize bewirkt gedeutet werden. Sie stellt sich sogar in ausgekochtem Wasser ein, wenn nur der Fisch aus einer Atmosphäre atmet, die einen hohen Sauerstoffdruck aufweist. Ist aber der Sauerstoffdruck durch Beimengung eines indifferenten Gases herabgesetzt, so sieht man im Gegenteil einen ununterbrochenen, dyspnoischen Atemrhythmus sich einstellen.

Ganz analog war es bei den Kohlendioxydversuchen. Bei diesen zeigten die Fische keine Abänderung der Atmung, wenn sie den Darm mit einem Gasgemisch versorgten, dem bis 20% Kohlendioxyd beigemengt worden waren, wobei selbstverständlich der Sauerstoffpartialdruck hoch gehalten wurde. — Wurde Kohlendioxyd dem

---

1) E. Babák, Zur Frage über das Zustandekommen der Atembewegungen bei Fischen. Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21 S. 5. 1907. — E. Babák, Vergleichende Untersuchungen über die Darmatmung der Cobitidinen und Betrachtung über die Phylogenese derselben. Biol. Zentralbl. Bd. 27 S. 697. 1907.

2) E. Babák und B. Dědek, Untersuchungen über den Auslösungsreiz der Atembewegungen bei Süsswasserfischen. Pflüger's Arch. Bd. 119 S. 483. 1907.

Atemwasser beigemengt, so traten Abänderungen der Atmung erst bei grösseren Konzentrationen (50 ccm CO_2 und mehr auf 800 ccm Wasser) auf. Die Autoren halten dies für peripher ausgeübte Einwirkung der Kohlensäure und führen für ihre Ansicht die Beobachtung an, dass auch in kohlensäurefreiem Wasser, über dem eine kohlensäurereiche Atmosphäre war, der Fisch sogleich eine Vergrösserung der Amplitude der Atembewegungen aufwies, sobald er sich der Wasseroberfläche näherte. — Ähnliche Resultate ergaben auch die Versuche an den verwandten Fischen *Cobitis taenia* und *Nemachilus barbatula*. — Die Versuche an Labyrinthfischen (insbesondere *Macropoden*) ergaben ähnliche Resultate wie diejenigen an *Cobitidinen*. Nur trat die reflektorische Wirkungsweise des Kohlendioxyds viel auffallender hervor. Die Kohlendioxydversuche sind aber nicht so eindeutig.

Es wurden dann an vielen Süsswasserfischen, die nur durch Kiemen atmen, Versuche vorgenommen, und es ist bei allen gelungen, durch entsprechende Änderungen des Sauerstoffgehaltes des Wassers apnoische bzw. dyspnoische Zustände nach gewisser (oft erst längerer) Zeit hervorzurufen.

Die geschilderten Versuche von Babák und Dědek sowie die von Henninger[1]) an Labyrinthfischen vorgenommenen zeugen sämtlich für die Regulierung der Atemzentrentätigkeit durch den Sauerstoffgehalt des Blutes.

Die von Reuss[2]) durchgeführten Untersuchungen an Regenbogenforellen haben den Vorteil, dass sie — ähnlich wie die von Babák — an zahmen, freischwimmenden Aquarienfischen vorgenommen wurden, so dass auch der störende Einfluss des Erschreckens vor der herannahenden Person womöglich ausgeschaltet wurde. Es gelang ihm, durch Vermehrung des Sauerstoffgehaltes des Wassers eine Verminderung der Frequenz sowie Verkleinerung der Amplitude der Atembewegungen hervorzurufen. Die Norm kehrte nach der Herstellung des früheren Sauerstoffpartialdruckes zurück.

Was die Wirkungsweise des Kohlendioxyds betrifft, wurde

1) G. Henninger, Die Luftatmungsorgane bei Labyrinthfischen. Zool. Jahresber., Abt. f. Anat. u. Ontog. d. Tiere, Bd. 25 S. 251. 1908.

2) H. Reuss, Die Wirkung der Kohlensäure auf die Atmung der niederen Wirbeltiere, insbesondere der Fische. 1. Abhandl. Zeitschr. f. Biol. Bd. 53 S. 555. 1911.

schon im vorangehenden hervorgehoben, dass in den meisten Versuchen zu hohe Konzentrationen in Verwendung kamen. Es verdienen aber noch die Reuss'schen Kohlendioxydversuche ausführlicher angeführt zu werden. Durch Ventilieren mit bestimmten komprimierten Gasgemischen wurde die Kohlensäurekonzentration im Wasser konstant erhalten. Die anfängliche Unruhe der Fische (vielleicht reflektorisch bedingt) verschwindet allmählich, und es entwickelt sich eine typische Dyspnoë; dies gilt für eine Konzentration von 25—32 mg CO_2 in 1000 ccm Wasser. Bei grösseren Konzentrationen treten „Schüttel- und Speibewegungen", dann Gleichgewichtsstörungen (bei 50—83 mg), schliesslich (bei 88—100 mg) dauernde Rückenlage auf. Bis zu einem gewissen Grade wächst die Atemfrequenz parallel mit der Kohlendioxydkonzentration. Um die periphere Einwirkung womöglich auszuschalten, machte Reuss die Fische durch eine 0,7 %ige Lösung von Veronal unempfindlich. Die Atmung, die durch blosse Manipulation (Übertragung) keine Änderung erfahren hat, erhielt sofort einen dyspnoischen Charakter, nachdem die Fische in ein kohlensäurehaltiges Medium übertragen worden waren. Dazu bemerkt Babák[1]), dass gerade das sofortige Auftreten der Dyspnoë für eine reflektorische Wirkung spricht; denn es ist leicht möglich, dass die chemische Reizbarkeit die mechanische überdauern kann, wie man es oft zum Beispiel an Reflexpräparaten von Fröschen sehen kann.

Osborne und Muntz[2]) konnten beim Goldfisch mit 1,7 % Atm. Kohlendioxyd keine typische Dyspnoë hervorrufen.

In Winterstein's[3]) Arbeit wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Fische gegen Kohlensäure sehr empfindlich sind, wenn man nicht die im Wasser absorbierten Mengen, sondern die Partialdrucke berücksichtigt. —

Roaf[4]), der den Einfluss der Wasserstoffionenkonzentration

---

1) E. Babák, Winterstein's Handb. d. vergl. Physiol. Bd. 1 2. Hälfte S. 642.

2) W. A. Osborne and E. Muntz, The action of carbon dioxyde on the respiration of the gold-fish. Bioch. Journ. vol. 1 p. 377.

3) H. Winterstein, Beiträge zur Kenntnis der Fischatmung. Pflüger's Arch. Bd. 125 S. 73. 1908.

4) H. E. Roaf, Contributions to the physiology of marine organisms. II. The influence of the carbon dioxide and oxygen tensions on rhythmical movements. Journ. of Physiol. vol. 43 p. 449. 1912.

und der Kohlensäure auf *Cottus scorpius* (und *Balanus*) studierte, will für die Wirkung der Kohlensäure die Änderung der Wasserstoffionenkonzentration durch dieselbe verantwortlich machen. Mit steigender Wasserstoffionenkonzentration wuchs die Atemfrequenz bei *Cottus* (bei *Balanus* sank sie); gleichsinnig, aber schwächer wirkte die Kohlensäure. —

Wir wollen noch in aller Kürze den heutigen Stand der Ansichten über das Zustandekommen des Atemrhythmus bei den Fischen berühren.

Bethe's Theorie, dass die Berührung der Atemhöhlen und Kiemenschleimhaut mit dem Wasser als reflektorischer Atemreiz wirken kann, wurde durch die abweichenden, aber untereinander übereinstimmenden Kokainversuche Ishihara's und Westerlund's zweifelhaft gemacht. Siehe auch Kuiper, Baglioni, Lombroso[1]); zum Erscheinen des Atemrhythmus ist der mechanische Einfluss der Berührung mit Wasser nicht notwendig, doch er scheint als Hilfsfaktor der Atemregulierung sich zu betätigen. Dass die reflektorische „Selbststeuerung" der Atmung durch kinästhetische Reize zur Förderung eines ununterbrochenen Atemrhythmus wesentlich beiträgt, ist sehr wahrscheinlich; aber dass der Atemrhythmus durch reflektorische Reize allein zustande kommt, lässt sich kaum anerkennen. Gleich die periodische Atmung (mit apnoischen Pausen) bereitet dieser Theorie bedeutende Schwierigkeiten.

Auf der anderen Seite können für den Atemrhythmus die inneren (Blut-)Reize verantwortlich gemacht werden. Die Reizung, die die Blutgase auf das Atemzentrum ausüben, müssen wir uns mehr als kontinuierlich vorstellen, die Lebensäusserung auf diese Reizwirkung könnte allerdings diskontinuierlich erfolgen. Diese Hypothese würde auch das Zustandekommen der periodischen Atemtypen befriedigend erklären. Für die zentrale Betätigung wenigstens des Sauerstoffmangels liegen zahlreiche Belege vor, wogegen die zentrale Kohlensäureeinwirkung nach bisherigen Ergebnissen fast nur als Narkosewirkung aufzutreten scheint (s. weiter).

Nach Babák (loc. cit. S. 654) könnten wir aber dem Atemzentrum der Fische mit viel Recht eine autochthone Auto-

---

1) U. Lombroso, Über den Ursprung der Atembewegungen der Fische. Die Bedeutung des physikalischen Mediums. Pflüger's Arch. Bd. 125 S. 163. 1908.

matie zusprechen, welche es zu einer primären rhythmischen Tätigkeit befähigen würde. Sekundär würde diese Tätigkeit durch auf das autochthon automatisch tätige Zentrum einwirkende Einflüsse (Blutreize) und auch durch periphere Reize (nervöse Reize) reguliert. Zu den innerlich auf das Atemzentrum einwirkenden Einflüssen ist bei den Fischen in erster Reihe der Sauerstoffgehalt des Blutes zu rechnen; vielleicht auch die Einwirkung der Kohlensäure, wenigstens nach gewissen Versuchen von Reuss; die Mehrzahl der Beobachtungen aber, von denen wir die Kohlensäureversuche Babák's an Cobitidinen und Reuss' Veronalversuche hervorheben, spricht vielmehr für eine reflektorische, durch periphere Nervenbahnen vermittelte Wirkung des Kohlendioxyds; Babák's eben erwähnte Versuche scheinen sogar den zentralen Einfluss des Kohlendioxyds bei den Fischen auszuschliessen — dies würde mit dem Verhalten der Amphibien übereinstimmen, wogegen nach Babák's Untersuchungen erst bei den Reptilien der Kohlensäuredruck im Blute als Regulator der rhythmischen Atemzentrumtätigkeit in Betracht käme, um bei den Säugetieren in dieser Hinsicht Oberhand zu gewinnen.

Die bisherigen Kenntnisse über den reflektorischen Einfluss des im Atemwasser enthaltenen Sauerstoffes sind ungenügend, und es finden sich in der Literatur nur negative Angaben darüber (s. oben bei Ishihara, Westerlund, Kuiper). Auch Baglioni erwähnt nur spätere, wohl schon vermittels des Blutes bewirkte Beeinflussung der Atemzentrumtätigkeit; nur bei Bethe (s. oben) wird über gewisse Reaktionen am Beginn der Durchspülung der Atemwege mit sauerstoffarmem Wasser berichtet, aber es handelt sich eigentlich wohl nur um reflektorische Abwehrbewegungen.

Doch Babák (loc. cit. S. 651) beobachtete gelegentlich, dass hochgradige Dyspnoë sogleich nach Übertragung in normales Medium auffallend gelindert wurde.

Während der Verfassung dieser Arbeit wurden in unserem Laboratorium von Drbohlav[1]) an dem Panzerwels *Callichthys callichthys* Versuche vorgenommen, durch welche höchst wahrscheinlich gemacht wird, dass in der Schleimhaut des proximalen Abschnittes der Verdauungsröhre dieses mit Darmatmung ausgestatteten

1) J. Drbohlav, Žaberní a akcessorní dýchání sumců rodu Callichthys. Biol. Listy vol. 3 p. 166. Prag 1914.

Fisches Rezeptoren vorhanden sind, welche durch die spezifische Reizwirkung des Sauerstoffes erregt werden und einen unmittelbaren reflektorischen Einfluss auf die Kiemenatembewegungen ausüben. In Drbohlav's Arbeit wird auch darauf aufmerksam gemacht, dass ähnliche reflektorische Einrichtungen in unserem Laboratorium (bisher nicht veröffentlicht) auch bei Wasserinsekten (Libellenlarven) gefunden wurden, und dass man daher annehmen könnte, dass sie eine weite Verbreitung bei den wasserlebenden Organismen haben werden.

III. Eigene Untersuchungen.

A. Versuche an *Amiurus nebulosus*.

Der Grundgedanke unserer auf Anregung von Prof. Babák ausgeführten Untersuchungen war, dass zur Entfaltung einer zentralen Einwirkung des abgeänderten Sauerstoffgehaltes im Atemwasser auf das Atemzentrum (die durch das Blut vermittelt würde) gewiss eine längere Zeit erforderlich sein würde als zu einer durch Erregung der peripheren Rezeptoren vermittelten; denn die Rezeptoren kommen mit dem Atemmedium unmittelbar in Berührung und können auf nervösen Bahnen sogleich die Tätigkeit des Atemzentrums ändern, wogegen die Änderung der Zusammensetzung der Blutgase von dem Betrage und der Schnelligkeit der Diffusionsvorgänge, die noch durch spezifische Tätigkeit der Kiemenepithelien beeinflusst werden können, abhängig ist.

Erscheint demnach sofort nach der Herstellung eines Mediums von anderem Sauerstoffgehalte, als der bisherige war, eine Atemänderung, so kann man sie mit der grössten Wahrscheinlichkeit auf reflektorische Einwirkung zurückführen. Es verdient an dieser Stelle nochmals hervorgehoben zu werden, dass einige Autoren am frühesten nach 5 Minuten, aber auch erst nach 40—60 Minuten eine Beschleunigung des Atemrhythmus im Sauerstoffmangel beobachtet hatten. Die Versuche möchten keine Schwierigkeiten bereiten, wenn es möglich wäre, nur den Sauerstoffgehalt des Atemmediums zu variieren, wobei alle anderen Bedingungen streng unverändert blieben. Wenn wir aber zum Beispiel den Sauerstoffgehalt durch Auswechselung des Wassers in dem Gefässe, worin sich der Fisch befindet, ändern wollen, so ändern wir dadurch auch die Höhe der über dem Fische befindlichen Wassersäule, es entstehen weiter dabei Strömungen, denen gegenüber die Fische

sehr empfindlich sind (sie besitzen zur Wahrnehmung der letzteren sogar besondere Sinnesorgane). Durch die Forderung einer möglichst raschen Herstellung eines anderen Sauerstoffgehaltes wird ausserdem die technische Durchführung noch mehr erschwert.

Völlig beseitigen lassen sich diese Schwierigkeiten unseres Erachtens nicht. Man muss also erstens trachten, sie auf ein Minimum zu reduzieren, zweitens muss man den Einfluss der „Manipulation" (womit wir die Gesamtheit der nichtgewünschten Einflüsse des experimentellen Eingriffes ausdrücken wollen) möglichst genau kennen lernen, damit man durch Abrechnung dieses Einflusses von den gewonnenen Resultaten den reinen Einfluss der Änderung des Sauerstoffgehaltes abschätzen könnte.

Auch die Wahl des Versuchstieres ist nicht ohne Belang. Unsere Beobachtungen wurden an *Amiurus nebulosus* (amerikanischem Zwergwels) durchgeführt. Es ist ein ruhiger, benthonischer Fisch, der oft lange Zeit hindurch unbeweglich am Grunde liegt, wodurch seine genaue Beobachtung ermöglicht wird. Seine Augen aber sind sehr beweglich und beobachten aufmerksam, was umher geschieht. Es besteht deshalb die Forderung, dass der Beobachter womöglich ruhig vor dem Fische verharrt und alle nötigen Manipulationen sowie die Aufzeichnungen des Versuchsverlaufes so durchführt, damit die dazu erforderlichen Bewegungen von dem Fische nicht bemerkt würden. Denn es können durch Vermittelung der Augen bedeutende Änderungen des Atemtypus hervorgerufen werden.

Die Druckunterschiede bei dem Auswechseln des Wassers, die nicht viel mehr als 10 cm Wasser betrugen, erweisen sich da als völlig belanglos, wie durch spezielle Versuche sichergestellt wurde.

Die Versuchsanordnung war die folgende: Etwa 2 cm über dem Boden eines zylindrischen Gefässes, in dem sich der Fisch befand, war ein Drahtnetz angebracht. Unter diesem Netze, am Boden des Gefässes, mündeten drei Glasröhren. Durch die eine konnte gewöhnliches Leitungswasser, durch die andere gut ausgekochtes Wasser zugeführt werden; die dritte Röhre diente zum Herauslassen des Wassers aus dem Gefässe. In dieses Gefäss wurde ein zahmer Zwergwels, der in einem Aquarium längere Zeit untergebracht und an die Nähe des Menschen völlig gewöhnt war, mindestens eine halbe Stunde vor dem Versuche schonend übertragen. Als er sich beruhigte, lag er unbeweglich auf dem Drahtnetz. Gewöhnlich schwamm er aber von Zeit zu Zeit ein wenig herum. Wenn er

zufälligerweise zu unruhig war, so dass man schwer einen ruhigen Augenblick abwarten konnte, musste ein anderer, ruhiger Fisch genommen werden, oder die Versuche mussten verlegt werden. Besonders die Erschütterungen, hervorgerufen durch das Herumgehen von Personen in dem Zimmer usw., erwiesen sich sehr störend. Es mussten also die Versuche zu Zeiten, wo ringsum völlige Ruhe herrschte, ausgeführt werden.

Die Temperaturen des normalen, des ausgekochten und des am Anfange des Versuches im Gefässe mit dem Fisch befindlichen Wassers wurden gleich gehalten. Die geringen Temperaturschwankungen, die auftraten, bewegten sich gewöhnlich in Zehnteln von Graden. Dadurch wurde der Einfluss der Temperaturschwankungen auf die Atmung [siehe z. B. Kuiper[1])] ausgeschaltet.

Das in dem Gefässe angebrachte Drahtnetz sollte die bei dem Wasseraustausch entstehenden Strömungen lindern und die Annäherung des Fisches an die Mündungen der Röhren, wo die Strömung am stärksten ist, verhindern.

Die Frequenz der Atembewegungen wurde durch Ziffern, die Amplitude und andere Erscheinungen durch besondere Zeichen in 15 Sekunden-Intervallen in das Protokoll eingetragen. Die Zeitabgrenzung erfolgte durch Glockensignale und wurde mit verzeichnet.

Wir studierten zuerst die Einwirkung der Manipulation. Das Wasser wurde aus dem Gefäss durch Öffnen einer Schraubklemme herausgelassen, bis das Niveau so niedrig gesunken war, dass der auf dem Drahtnetz liegende Fisch eben noch ganz im Wasser untergetaucht war. Dann wurde neues Wasser eingelassen. Einige Minuten vor der Manipulation, während derselben und noch eine Zeitlang nachher wurde fortlaufend die Atemfrequenz und -Amplitude protokolliert.

Wir wollen durch Ziffern die Atemzahl, durch U die Unruhe des Fisches (das Herumschwimmen), während der nicht gezählt werden konnte, bezeichnen und durch Strichpunkte (;) die Zeitintervalle von 15 Sekunden abgrenzen. Den Augenblick, wo mit dem Herauslassen des Wassers begonnen wurde, wollen wir mit einem Stern (*), den Beginn des Einlassens des neuen Wassers mit zwei Sternen (**) und den Schluss der ganzen Manipulation mit

1) T. Kuiper, Untersuchungen über die Atmung der Teleostier. Pflüger's Arch. Bd. 117 S. 1. 1907.

einem Kreuz (†) bezeichnen. Durch — wird eine Pause in der Beobachtung, durch θ Apnoë bezeichnet.

Wir führen Beispiele für die Einwirkung der Manipulation an:

Am 29. Oktober 1913. *Amiurus nebulosus* (kleines Exemplar). Die Temperatur des Wassers im Gefäss mit dem Versuchstier sowie die des neu eingelassenen Wassers war (wie auch im folgenden Versuche) genau dieselbe (Zimmertemperatur).

..... 23; 23; U; 20; 22; U; U; U; U; 23; 23; 22; 22; * 23; 22; 21; 20; 21; 20; 20; ** 24; 19; 20; 22; 23; U; U; U; † 24; 22; U; 21; 22; 21; U; U; 19; 20; 21; 20; 20; 2 Minuten nicht beobachtet; 22; 22; 21; * 23; 20; 19; 19; ** 1) 12; 21; 22; 21; 21; 20; 22; 21; † 20; —; 20; 22; 21; 20; 20; —; —; —; 21; 21; 21; U; U; U; U; 21; —; 22; 22; 21; —; —; —; 24; 23; —; 22; 21; —; 20; 21; * 21; 19 2); 20; 22; ** 21; 21; 21; U; U; U; U; U; U; † 21; 24; 23; 22; 22; 22; 22; 22; 22; .....

Am 7. November 1913. Dasselbe Versuchstier.

28; 28; 28; 28; * 27; 27; 24; 21; ** 24; 24; 25; 28; 27; † 26; 28; 29; 29; usw.

Bei dem Einstellen des Ausflusses und beim Einlassen des neuen Wassers entstand bei 1) eine Erschütterung, so dass das Tier den Atem auf einige Sekunden einstellte; die Atemzahl wurde dadurch verringert. Infolge einer Erschütterung, die bei 2) verzeichnet war, erschien ebenfalls eine Frequenzabnahme.

Je vorsichtiger der Wasseraustausch vorgenommen wurde, desto geringer war die Beeinflussung der Atmung des Tieres durch denselben, so dass sie in günstigen Fällen die entgegengesetzte (s. weiter) Wirkung des Sauerstoffmangels nicht verdeckte. Das Gelingen des Versuches war auch von der Stellung des Fisches abhängig, denn wenn sich dieser auf einer Stelle befand, wo er von der Wasserströmung stärker angegriffen wurde, so reagierte er durch eine noch grössere Herabsetzung der Frequenz und Amplitude, als aus den vorangehenden Beispielen ersichtlich ist. Diese Herabsetzung war entgegengesetzten Sinnes als der Einfluss des sauerstoffarmen Wassers, der also in solchen Fällen dadurch verdeckt werden konnte. Durch solche Umstände ist es zu erklären, dass manche Versuche gar nicht überzeugend ausfielen.

Bei dem folgenden Versuche wurde bei ** mit dem Einlassen des ausgekochten Wassers begonnen, der Fisch wurde aber durch eine emporgestiegene Luftblase gestört, und die Dyspnöe entwickelte sich nur allmählich.

Am 25. Januar 1914. Temperaturen des ausgekochten (15,9° C.) und des normalen (16,0° C.) Wassers.

..... 22; 23; 24; U; 23; * 23; 20; ** 7; U; U; U; U; 25; 28; 30; † 32; 33; 35; 35; 33; 35; U; U; U; U; U; U; 41; 40; 40; 39; 39; .....

Bei ** erfolgte die Störung durch die Luftblase. Der Fisch stellte die Atmung ein und machte dann in demselben Zeitintervalle nur noch sieben Atembewegungen.

Die Versuche, wo eine sofortige beträchtliche Dyspnoë erschien, sind dagegen um so überzeugender, da wir den entgegengesetzten Einfluss der Manipulation erkannt haben. Dies gilt freilich nur für den Übergang aus normalem in sauerstoffarmes Wasser, nicht aber umgekehrt.

a) Die Wirkung der Herabsetzung des Sauerstoffgehaltes.

Wir greifen drei Beispiele, die den Einfluss des sauerstofffreien Wassers erkennen lassen, aus den Protokollen heraus:

1. Am 17. Januar 1914. Temperatur des ausgekochten Wassers 18,9° C., des normalen 18,8° C.

..... 28; U; 27; 28; 29; 29; U; U; —; —; 24; U 2¼ Minute; E) 28; 28; 28; * 26; 24; 25; 25; U; ** U; U; E) 34; 33; 36; 35; 35; † 34; 34; 34; U 2¼ Minute; 40; 40; 40; 37; 39; 38; .....

Mit der Frequenz steigt parallel die Amplitude an. Bei E) wurde durch leichtes Berühren des Ständers mit dem den Fisch enthaltenden Gefässe Beunruhigung geschaffen.

2. Am 25. Januar 1914. Temperatur des ausgekochten 15,9° C., des normalen Wassers 16,0° C.

..... 25; 25; 27; x; x; 21; 25; 22; —; —; 22; 24; —; E) θ; θ; θ; x; 23; 25; * 23; 19; 20; 20; U; U; ** U; U; 33; 35; † 33; 35; 36; 37; 39; 37; 36; 36; 37; 36; 36; 34; 37; 34; .....

Die Amplitude ist anfangs sehr klein, stellenweise erscheinen die Atembewegungen nur als Oszillationen der Branchiostegalmembran und sind bei x so klein, dass sie nicht zählbar sind. Hinter ** nimmt die Atmung, auch was die Exkursionen betrifft, den dyspnoischen Charakter an. Bei E) gingen die schwachen Atembewegungen durch unerwünschte Erschütterung in vollständige Apnoë über.

3. Eine Stunde später nach 2. Die Temperatur nähert sich dem Werte 16,9° C. für ausgekochtes und 17,6° C. für normales Wasser.

..... 21; 20; 22; 18; 19; * 20; 20; U; U; U; ** U 1½ Minute; 34; 36; † 35; 35; 36; 30; 30; 30; 33; 33; .....

Es besteht also über das Vorkommen einer reflektorischen Sauerstoffmangel-Dyspnoë gar kein Zweifel.

Es muss nun darauf aufmerksam gemacht werden, dass dadurch, dass bei unserer Versuchseinrichtung nicht alles Wasser herausgelassen wird, ein gewisser „schädlicher Raum“ entsteht, wodurch dann das zufliessende sauerstoffarme Wasser mit dem Rückstand vermengt wird. Um Abhilfe zu verschaffen, hielt man das Niveau des Wassers, als es die niedrigste gewünschte Stellung er-

reichte, beiläufig 15 Sekunden durch Hereinlassen sauerstoffarmen Wassers unverändert. Dieses Verfahren drückte diesen Mangel auf einen zu vernachlässigenden Wert herab, hatte aber die ungünstige Folge, dass durch diese „Durchspülung" des schädlichen Raumes das Tier am meisten angegriffen wurde, so dass sehr oft Unruhe entstand, wie es eben die sämtlichen angeführten Beispiele zeigen. Das Füllen wirkte immer störender ein als das Entleeren (was bei einem benthonischen Fische begreiflich zu sein scheint).

Bei *Amiurus nebulosus* (und den *Siluriden* überhaupt) ist die Hautatmung mehr als bei den meisten Fischen entwickelt [siehe *Amiurus nebulosus* bei Lavanden[1])]; wir können uns vielleicht auch dadurch die bei ihm in der Norm während der Ruhe vorkommenden apnoischen Zustände erklären (siehe Babák's Versuche an *Cobitidinen* usw.). Wenn wir an dem Fische gerade in diesen apnoischen Zuständen den Versuch durchführten, so trat die reflektorische Wirkung des neuen Atemmediums am frappantesten hervor. Wir führen hier den Anfang eines Versuches an, aus welchem zu ersehen ist, wie (und das gilt für alle Versuche) vor dem Versuche der Einfluss der Manipulation (die wir mit I. bezeichnen) ausprobiert wurde und wie er sich von dem Einfluss des ausgekochten Wassers im eigentlichen Versuche (II.) unterscheidet.

1. Am 21. März 1914. Temperatur des ausgekochten 18,0° C. und des normalen Wassers 18,3° C.

..... 35; 33; 32; 3, dann U; 4 Minuten Apnoë; U, dabei Atmung; 39; U; U; 4 dann 5 Sekunden Pause; 1, dann Pause; θ; θ; I. * θ; θ; ** θ; θ; θ; θ; θ; θ; U; † U; U; U; Apnoë 1¾ Minute; U, dabei Atmung; U, dabei Atmung; U; U; U; θ; II. * θ; θ; ** U, dabei Atmung; U, dabei Atmung; U, dabei Atmung; U, dabei starke, dyspnoische Atmung; 41; † 43; 42; 44; 44; usw.

Die zwei letzten Zeitintervalle vor † ist die Atmung sehr stark dyspnöisch.

2. An demselben Tage. Dieselbe Temperatur.

..... θ; θ; θ; θ; θ; θ; θ; θ; θ; θ; * θ; θ; ** 4 Sekunden Apnoë, dann 26; 43; 45; 44; 42; † 43; 43; 43; 42; 44; usw.

Nach ** ist noch 4 Sekunden Apnöe; in den übrigen 11 Sekunden erfolgen 26 sehr stark dyspnoische Atembewegungen, die dann andauern. Gleich bei der ersten Inspiration ist die Dyspnoë so stark ausgeprägt (wir wollen besonders auf die Amplitude aufmerksam machen, da die Frequenz schon aus den Ziffern ersichtlich ist) wie in den späteren Zeitintervallen.

---

1) L. Lavanden, Recherches sur la physiologie du poisson-chat (*Amiurus nebulosus*). Compt. rend. Soc. Biol. t. 57 (1) p. 256. 1905.

b) Die Wirkung der Erhöhung des Sauerstoffgehaltes.

Als sich der Fisch nach einem Sauerstoffmangelversuche in ausgekochtem Wasser in Dyspnoë befand, wurde auf dieselbe Weise, wie das sauerstoffarme, wieder ein Medium von normalem Sauerstoffgehalte hergestellt. Beispiele:

1. Am 22. Januar 1914. Ausgekochtes Wasser 16,8° C. 15 Minuten mit Luft geschütteltes Wasser 15,9° C.

..... (Dyspnoë) 42; 43; 43; 43; 43; 43; * 42; 39; 38; ** 33; 36; U; 28; 26; 27; † 28; 30; 30; 25; 28; 28; 29; 29; 27; 27; 29; 14 ..... 5; 20 und 3 Sekunden Pause; 22; 25; .....

2. Am 21. März 1914. Ausgekochtes Wasser 18,2° C., normales Wasser 18,9° C.

42; 42; 41; 40; 40; 42; * 39; 38; 42; 40; ** 40; 36; 32; θ; θ; θ; θ; θ; † θ; noch 5 Minuten Apnoë; 24; 37; 31; θ; θ; θ; usw.

3. Am 24. März 1914. Ausgekochtes Wasser 19,0° C., normales Wasser 19,1° C.

40; 40; 39; 40; 37; 38; * 37; 39; U; U; E) 23; 33; 27; 33; 30; ** 32; 28; 30; 31; 28; 27; † 26; 23; 22; 21; θ; x; 23; usw.

Bei E) wurde der Fisch durch leichte Erschütterung des Ständers mit dem Gefässe beruhigt. Bei x waren die Atemexkursionen so gering, dass sie nicht gezählt werden konnten.

Vor dem Einlassen des sauerstoffhaltigen Wassers befand sich der Fisch in Dyspnoë. Besonders die Atemtiefe nahm nach ** schnell, zuweilen (wie zum Beispiel im zweiten und dritten Versuche) fast augenblicklich stark ab.

Weil allerdings schon die mit dem Wechsel des Wassers verbundene Manipulation gleichsinnig die Atmung beeinflusst, wirken diese Versuche mit sauerstoffhaltigem Wasser nach Applikation des sauerstoffarmen nicht mehr so überzeugend wie die vorigen. —

Es zwingt sich bei sehr vielen Versuchen die Vermutung auf, als ob der anfängliche hemmende reflektorische Einfluss durch das noch andauernde hohe Sauerstoffbedürfnis des Zentralnervensystems überwunden würde und erst, als das Atemzentrum mit Sauerstoff genügend versorgt ist, eine dauernde (zentral bedingte) Eupnoë sich einstellte. Der erste Versuch kann auch ein wenig diese Ansicht unterstützen. Bei der reflektorischen Dyspnoë ist dagegen nie eine vorübergehende Linderung typisch ausgeprägt, was man sich dadurch erklären könnte, dass durch die dyspnoische (reflektorisch hervorgerufene) Atmung das Sinken des Sauerstoffgehaltes im Blute beschleunigt wird, indem sogar vielleicht sein Zurückdiffundieren in das Atemmedium begünstigt wird. —

c) Weiteres über die reflektorische Reizung durch den Sauerstoffgehalt des Atemmediums.

Wie schnell sich die reflektorische Einwirkung einstellt, darüber geben die angeführten Beispiele Aufschluss. Es muss dazu nur bemerkt werden, dass in dem durch ** bezeichneten Augenblick sich der Fisch eigentlich noch nicht in dem neuen Medium befindet. Es dauert immer noch einige weitere Sekunden (wir können 15 Sekunden durchschnittlich rechnen), bevor sich der Fisch wirklich in einem neuen Medium befindet. Die sich in dem zweiten (2.) auf S. 570 angeführten Versuche so schnell einstellende Dyspnoë kann nur eben so gedeutet werden, dass das Tier gerade in den Strom des einfliessenden Wassers geraten musste.

Wir können nach der Erwägung dieser Umstände sagen, dass wir in günstigen Fällen die reflektorische Wirkung des ausgekochten resp. normalen Wassers augenblicklich eintreten sahen.

Es ist wahrscheinlich, dass die peripheren Rezeptoren für den Sauerstoffgehalt des Wassers in der Schleimhaut der Atemwege lokalisiert sind. Es scheint dafür folgendes zu sprechen: Es geschah öfter, dass das ausgekochte Wasser, wenn es auf einen gerade in Apnoë sich befindlichen Fisch einwirkte, nicht gleich Dyspnoë hervorrief. Erst als der Fisch die erste Inspiration gemacht hatte, brach auf einmal die dyspnoische Atmung mit voller Stärke hervor. Es liegt die Vermutung nahe, dass erst dann, wenn das ausgekochte Wasser inspiriert wurde und mit der Schleimhaut der Atemwege in Berührung kam, es seine dyspnoëerregende Wirkung entfalten konnte. Wir wollen nur ein Beispiel anführen:

Am 21. März 1914. Temperatur: 18,0° C. für ausgekochtes, 18,3° C. für normales Wasser.

..... θ; θ; θ; θ; θ; θ; θ; * θ; θ; —; 21, dann Pause; 20, 3 Sekunden Pause; θ; Pause, dann 1; ** θ; θ; θ; θ; θ; θ; θ; θ; † θ; θ; θ; θ; θ; θ; 1) Pause, 18; 44; 44; 44; usw.

Bei 1) brach in der Hälfte des Zeitintervalles eine stark dyspnoische Atmung auf einmal aus.

B) Versuche an *Misgurnus fossilis*.

Gewisse Beobachtungen, die Babák bei seinen vor Jahren ausgeführten Untersuchungen an *Cobitidinen* gelegentlich gemacht hatte, gaben Anlass zu den folgenden Versuchen.

Die Versuche an *Amiurus nebulosus* stützten sich auf die Annahme, dass die reflektorisch bedingte Atemänderung sich früher einstellen müsse als die durch Blutreize vermittelte. Sie fanden eine prinzipiell wichtige Stütze in der zeitlichen Trennung der beiderlei Einflüsse, die bei dem Übergang aus dem ausgekochten in normales (resp. mit Luft geschütteltes) Wasser gelungen zu sein scheint. Die zentrale Blutreizung und die periphere Reizung der Schleimhäute der Atemwege wirkten allerdings in demselben Sinne; dieser Umstand erschwerte ihre Trennung.

Die Verhältnisse bei *Misgurnus* (*Cobitis*) *fossilis* (Schlammpeitzger) gestalteten sich viel einfacher, indem bei diesem Fische der Sauerstoff (wie wir es zeigen werden) vermittels der sensiblen peripheren Organe in entgegengesetztem Sinne auf die Atmung einwirkte als durch die Blutreizung des Atemzentrums.

Die Versuche wurden so durchgeführt, dass man drei womöglich gleiche Exemplare aussuchte und dieselben unter gleichen Bedingungen bereit hielt. Sie wurden dann fast gleichzeitig in drei grosse Gefässe, von denen das eine gewöhnliches Wasser, das andere mit Luft und das dritte mit Sauerstoff geschütteltes Wasser enthielt, eingeschlossen; über dem Wasser war in der dritten Flasche eine reine Sauerstoffatmosphäre.

Da die zahlreichen Versuche typisch verliefen, genügt ein einziges Beispiel:

Am 5. Dezember 1913. Die Darmventilation wird durch D bezeichnet.

1. Die Flasche mit gewöhnlichem Leitungswasser. Wassertemperatur 17,3° C. Der Fisch atmete während der ganzen Beobachtung, 1½ Stunde ununterbrochen (in den ersten 15 Sekunden war er unruhig). Während der Zeit ventilierte er den Darm gar nicht.

2. Die Flasche mit dem mit Luft während 12 Minuten geschüttelten Wasser. Temperatur 17,8° C.

3¾ Minuten fast ununterbrochene Kiemenatmung (bezeichnet 3¾ K), 2¼ Minuten Atemstillstand (bezeichnet 2¼ A), D, 4 A, D, 3 A, D, 2¾ A, D, 3¾ A, ½ K, D, ¾ A, D, 2½ A, D, ½ A, D, 3¼ A, D, 2½ A, D, 1¼ A, D, 1¼ A, D, 8¼ A, D, 8¼ A, D, 1¾ A, D, 20½ A, 2 K, D, 14 A; der Fisch wurde weiter nicht mehr beobachtet. Später trat ein ununterbrochener Rhythmus ohne Darmventilationen auf. Am nächsten Tage ventilierte er den Darm ungefähr so oft wie der in der ersten Flasche befindliche Schlammpeitzger.

3. Das Wasser in der dritten Flasche war vorher 12 Minuten mit reinem Sauerstoff geschüttelt worden. Wassertemperatur 17,5° C.

½ K, 5 A, ¼ K, ½ A, D, ¾ A, D, ¼ A, D, 2¼ A, D, ½ A, D, ½ A, D, 2¾ A, D, ¼ A, D, ½ A, D, 73 A. Während der letzten 73 Minuten zeigten sich nur dreimal ¼ bis ½ Minute dauernde Kiemenatembewegungen.

In den nächsten Tagen wurden bei dem Fische keine Darmventilationen und keine Kiemenatembewegungen angetroffen.

Der zweite und dritte Fisch waren gleich vom Anfange unruhig. Mit den Darmventilationen verschwand auch die Unruhe.

Wir können die Unruhe und die Darmventilationen als Symptome peripherer Reizung auffassen, weil sie sehr schnell auftraten und bald schwanden.

Es muss hier der im Wasser gelöste Sauerstoff reizend eingewirkt haben, da die Unruhe auch in derjenigen Flasche eintrat, in der über dem Wasser eine gewöhnliche Luftatmosphäre bestand. Wir dürfen es als ausgeschlossen betrachten, dass die Rezeptoren für den Sauerstoffgehalt des Wassers sich im Darmtraktus befänden. Dies stimmt mit Babák's (loc. cit S. 639) Ansicht überein, dass „die Schleimhaut des Darmkanals vielleicht keine Rezeptoren besitzt". Es treten bei der anfänglichen Unruhe fast keine Kiemenatembewegungen auf, es wird also die Atemhöhle mit dem reizend einwirkenden Wasser nicht durchspült. Darin kann eine Stütze für die Ansicht erblickt werden, dass das sauerstofffreie Wasser auf die Rezeptoren der Haut, die bei diesem Tiere zart ausgebildet und respiratorisch relativ bedeutend tätig ist, einwirkt. —

Dass der hohe Sauerstoffgehalt die Nervensubstanz beeinflussen kann, hat neuerdings Thörner[1]) für den markhaltigen Nerven erwiesen, wo der reine Sauerstoff die Erregbarkeit erhöht.

C) Einige Bemerkungen über die Natur der Reizwirkung durch den Sauerstoffgehalt des Wassers.

Es liegt die Frage vor, auf welche Weise der im Wasser gelöste Sauerstoff reizend einwirkt. Man könnte daran denken, dass durch das Auskochen des Wassers seine osmotische Wirksamkeit und noch andere Eigenschaften verändert werden. Die doppelsauren Karbonate werden durch Kochen gefällt, durch das Verdampfen wird aber die Lösung wieder konzentriert. Die Veränderung des osmotischen Druckes dürfte kaum von Belang sein. Die Süsswasserfische sind in der Natur gewiss weit grösseren Schwankungen des osmotischen Druckes unterworfen. Bei den Versuchen am Schlammpeitzger ist ausserdem überhaupt keine durchgreifende Änderung der physikalischen Beschaffenheit des Wassers

1) W. Thörner, Über den Sauerstoffbedarf des markhaltigen Nerven. Pflüger's Arch. Bd. 156 S. 253. 1914.

eingetreten (von der praktisch zu vernachlässigenden Veränderung des osmotischen Druckes durch die Lösung einer grösseren Menge von Sauerstoff [resp. auch Stickstoff] abgesehen), und es ist doch starke Reizwirkung eingetreten.

Es bleibt also vielleicht nur übrig zuzugeben, dass es bei den genannten Fischen gewisse Rezeptoren gibt, die einerseits durch die spezifische chemische Natur des im Wasser gelösten Sauerstoffes, andererseits durch das sauerstoffarme Wasser gereizt werden: im letzten Falle würde die Abwesenheit eines gewissen als Lebensbedingung anzusehenden Sauerstoffgehaltes reizend einwirken. Dass die Abwesenheit eines Stoffes einen Reiz ausüben kann, kann man für keine seltene Ausnahme halten; es wirkt ja auch der Sauerstoffmangel des Blutes als Reiz auf das Atemzentrum ein. Zwar glauben manche Autoren, dass es sich da um eine indirekte Wirkungsweise handelt (vermittels der beim Sauerstoffmangel entstehenden abweichenden Stoffwechselprodukte), aber es wurden wiederholt [sogar neuerdings, s. bei Loevenhart[1])] Stimmen laut, dass auch der Sauerstoffmangel als solcher als Atemreiz auf die zentralen Atemorgane wirken mag. Es würde nichts Wunderliches darin vorliegen, wenn gewisse spezifisch eingerichtete Sinnesorgane bei den Wassertieren eine feine Reizbarkeit in dieser Hinsicht aufweisen würden, denn es kommen in den Rezeptoren überhaupt äusserst fein reagierende nervöse Substanzen vor.

Wir halten es auch für sehr wahrscheinlich, dass den Wassertieren der Besitz solcher „Sauerstoffrezeptoren" von Nutzen sein könnte, in Anbetracht der bedeutend ungünstigeren Verhältnisse der Sauerstoffversorgung des wässerigen Mediums im Vergleiche mit dem Leben in der Luftatmosphäre.

IV. Zusammenfassung.

Bei *Amiurus nebulosus* lässt sich durch sauerstoffarm gemachtes Wasser unmittelbar eine reflektorische Dyspnoë, durch das nachherige Überführen in normales Atemwasser reflektorische Eupnoë hervorrufen, zum Unterschiede von diesen beiderlei Änderungen des Atemrhythmus, welche durch zentrale (Blut-)Bedingungen der Atemzentrumstätigkeit zustandekommen,

---

1) A. S. Loevenhart, Die Beziehungen des Atemzentrums zu Oxydationsprozessen. Pflüger's Arch. Bd. 150 S. 379. 1913.

und zwar erst nach längerer Einwirkung der Sauerstoffarmut oder des Sauerstoffreichtums im äusseren Medium.

Misgurnus fossilis wird nach der Überführung in ein gegenüber der Norm sauerstoffreicheres Wasser durch den in grösserer Menge vorhandenen Sauerstoff zu öfteren Darmventilationen und allgemeiner Unruhe vorübergehend reflektorisch gereizt.

Es besteht also bei diesen Fischen neben der zentralen, durch das innere Medium vermittelten Beeinflussung der Kiemenatembewegungen (resp. der Darmventilationen und überhaupt der Körperbewegungen) noch eine reflektorische, durch periphere Rezeptoren nervös vermittelte Einwirkung des Sauerstoffgehaltes des äusseren Mediums.

Einfluss von Natriumboroformiat auf pathogene Bakterien[1]).

Von

Privatdozent Dr. **P. Köthner**-Berlin.

Die Untersuchungen über: „Borameisensäure als Katalysator beim physiologischen Stoffwechsel“[2]) hatten ergeben, dass Natriumboroformiat auf die physiologischen Ausscheidungsprodukte in einer Weise einwirkt, die man, vom chemischen Standpunkt aus als katalytische, physiologisch betrachtet als regulative Wirkung bezeichnen kann. Denn das erhaltene Resultat, festgestellt durch Analysen der Harnausscheidungsprodukte, war allgemein: die Überführung eines pathologischen Harns in einen solchen von normaler Zusammensetzung. Im einzelnen zeigte sich die Wirkung in einer vorübergehend starken Vermehrung zum Beispiel der Harnmenge, des Harnstoffs, der Chloride, des Kalks; bei zu viel Harnsäure in Verminderung, bei zu wenig in Vermehrung deren Menge, während das pathologische Indikan und die reduzierenden Substanzen zerstört wurden. Nach bemessener Zeit war immer etwa die Norm erreicht. — Weiter hatte die chemische Untersuchung eines mit dem Boroformiat versetzten pathologischen Harns ergeben, dass derselbe auch ausserhalb des Körpers durch das Doppelsalz wesentlich verändert wird: unlösliche Harnsäure und Kalksedimente gingen vollständig in Lösung, reduzierende Substanzen und Indikan wurden, wie im Organismus, so auch im bereits aus-

1) Mitteilung aus dem bakteriologisch-physiologischen Institut von Dr. Piorkowski-Berlin.

2) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 159 S. 457—475. 1914.

geschiedenen Harn, vernichtet. — Die mikroskopische Untersuchung endlich brachte das Ergebnis, dass Staphylokokken und Streptokokken, welche in grosser Menge in einem der Harne vorhanden waren, bei Verabreichung von Boroformiat schon nach wenigen Tagen nicht mehr nachweisbar waren.

Obwohl diese Ergebnisse nur als orientierende zu betrachten sind und gegenwärtig im einzelnen genauer studiert werden, so lassen sie doch erkennen, dass dem Natriumboroformiat sowohl ein fördernder Einfluss auf die Intraorganoxydation wie auch eine bakterizide Wirkung innerhalb des Organismus zukommt. Was nun die letztere betrifft, so war es von Interesse, die günstigsten Bedingungen derselben zu erproben, um Anhaltspunkte zu gewinnen für eine therapeutische Dosierung.

Daraus ergab sich als Gegenstand der vorliegenden Studie: die Beeinflussung der Lebensfähigkeit pathogener Bakterien durch Natriumboroformiat.

Der leitende Gedanke für diese Untersuchungen war der folgende: Natriumboroformiat, in verschiedener Konzentration, mit und ohne Zusatz von Säuren, sollte auf Wasser einwirken, das mit verschiedenen pathogenen Bakterienreinkulturen infiziert war, zu dem Zweck, die Grenzen der Wirksamkeit von Boroformiat gegenüber den betreffenden Bakterien zu bestimmen. Es handelt sich hier also um eine rein bakteriologische Studie. — Die Versuchsbedingungen wurden demnach schärfer gewählt, als sie bei einer inneren Dosierung in Frage kämen; zum Beispiel geschah die Einwirkung der desinfizierenden Lösungen meist nur während einiger Minuten und bei 18° C., obwohl intraorgan eine viel längere Zeit der Einwirkung bei erhöhter Temperatur und überhaupt günstigere Bedingungen in Betracht zu ziehen wären. Zur Untersuchung gelangten B. Coli, Streptokokken, Typhusbazillen und der Bang'sche Bazillus.

Die Ergebnisse sind in den drei Tabellen A, B und C zusammengestellt, welche auf S. 592 und 593 erläutert sind.

I. Reines Natriumboroformiat und B. Coli.

Das Natriumboroformiat, ein chemisch gebundener Komplex von 1 Mol. Borsäure, 1 Mol. ameisensaurem Natrium und 2 Mol. Kristall-

Tabelle A. Gärungsversuche mit B. Coli.

Versuch Nr.	Gramm in 1000 ccm Wasser: Boroformiat	Ameisensäure	Weinsäure	Salzsäure	Aussehen der vergorenen Lösung	Hemmung der Säuerung relativ zur Kontrolle	Hemmung d. Gasbildung relativ zur Kontrolle	Förderung durch Gärung relativ zur Kontrolle	Versuch Nr.
1	—	—	0,15 1:500 n	—	trübe	24 %	0	0	1
2	—	—	0,75 1:100 n	—	sehr trübe	65 %	—	12 %	2
3	—	—	1,5 2:100 n	—	a) fast klar b) klar	a) 92 % b) 100 %	100 %	—	3
4	—	—	3,75 5:100 n	—	klar	100 %	100 %	—	4
5	—	0,12 1:400 n	—	—	sehr trübe	13 %	0	0	5
6	—	0,23 1:200 n	—	—	sehr trübe	71 %	—	325 %	6
7	—	0,46 1:100 n	—	—	sehr trübe	86 %	—	125 %	7
8	—	0,92 2:100 n	—	—	klar	86 %	100 %	—	8
9	0,83 1:200 n	—	—	—	sehr trübe	83 %	—	45 %	9
10	0,83 +Katalysator	—	—	—	trübe	0	0	0	10
11	0,83 1:200 n	—	0,75 2:200 n	—	sehr trübe	53 %	—	350 %	11
12	1,66 1:100 n	—	1,5 2:100 n	—	klar	75 %	100 %	—	12
13	1,66 1:100 n	—	3,75 5:100 n	—	klar	a) 130 % b) 105 % c) 140 %	100 %	—	13
24	—	—	—	0,365 1:100 n	trübe	55 %	76 %	—	24
Spalte I	II				III	IV	V	VI	I

Tabelle B. **Plattenkulturversuche mit Typhusbazillen.**

Versuch Nr.	Gramm in 1000 ccm Wasser: Boroformiat	Weinsäure	Salzsäure	Salizylsäure		Zahl der aufgegangenen Keime: nach 2 Tagen	nach 4 Tagen	nach 10 Tagen	Hemmung des Wachstums von Typhusbazillen nach 10 Tagen	Förderung des Wachstums von Typhusbazillen nach 10 Tagen	Versuch Nr.
14	—	1,5 / 2 : 100 n	—	—	**Lösung**	**3 300**	**3 300**	**3 300**	63,7 %	—	14
					Kontrolle	4 400	9 100	9 100			
15	—	2,5 / 3 : 100 n	—	—	**Lösung**	**43 000**	**82 000**	**82 000**	—	110 %	15
					Kontrolle	27 000	39 100	39 100			
16	—	3,75 / 5 : 100 n	—	—	**Lösung**	**6 200**	**8 600**	**8 600**	5,48 %	—	16
					Kontrolle	4 400	9 100	9 100			
17	0,415 / 1 : 400 n	3,75 / 20 : 400 n	—	—	**Lösung**	**270**	**3 000**	**3 000**	67,0 %	—	17
					Kontrolle	4 400	9 100	9 100			
18	0,83 / 1 : 200 n	3,75 / 10 : 200 n	—	—	**Lösung**	**0**	**2 640**	**2 640**	93,3 %	—	18
					Kontrolle	27 000	39 100	39 100			
19	1,66 / 1 : 100 n	3,75 / 5 : 100 n	—	—	**Lösung**	**77**	**91**	**91**	98,6 %	—	19
					Kontrolle	4 620	6 420	6 420			
20	1,66 / 4 : 400 n	—	0,0913 / 1 : 400 n	—	**Lösung**	**0**	**2 160**	**2 160**	94,5 %	—	20
					Kontrolle	0	39 500	39 500			
21	1,66 / 3 : 300 n	—	0,137 / 1 : 300 n	—	**Lösung**	**0**	**1 850**	**1 850**	95,3 %	—	21
					Kontrolle	0	39 500	39 500			
22	0,415 / 3 : 1200 n	—	0,0913 / 4 : 1200 n	—	**Lösung**	**2 370**	**3 220**	**3 220**	98,6 %	—	22
					Kontrolle	155 100	224 000	224 000			
23	1,66 / 1 : 100 n	—	—	1,38 / 1 : 100 n	**Lösung**	**0**	**37**	**37**	99,4 %	—	23
					Kontrolle	4 620	6 420	6 420			
Spalte	I					II	III	IV	V	VI	

Tabelle C. **Plattenkulturversuche mit dem Bang'schen Bazillus und mit Streptokokken.**

	Natrium-boroformiat + Salizylsäure	Infiziert mit drei Tropfen von physiol. Kochsalzlösung mit einer Platinöse von:	Dauer der Einwirkung	Bei	Zahl der aufgegangenen Keime						Versuch Nr.
					nach 24 Stunden		nach 4 Tagen		nach 6 Tagen		
					Kontrolle	Lösung	Kontrolle	Lösung	Kontrolle	Lösung	
als Verkalbin	6 g in 100 ccm Wasser eingerührt	Bang	30 Minuten	18° C.	210	0	300	verflüssigt	—	—	25
		Streptokokken	30 Minuten	18° C.	1 350	0	1 350	verflüssigt	—	—	26
	30 g mit 100 ccm Wasser zum Brei angerührt und abgesaugt	Bang	3 Stunden	37° C.	314 400	10	üb. 600 000	20	üb. 600 000	verflüssigt	27
		Streptokokken	3 Stunden	37° C.	360	0	360	0	360	0	28
	6 g Boroformiat + Salizylsäure (6:1) in 100 ccm Wasser gelöst	Bang	6 Stunden	37° C.	4 890	0	7 240	4	7 240	4	29
als Thymosal	5 g in 100 ccm Wasser gelöst	Bang	24 Stunden	18° C.	750	0	750	0	750	0	30
		Streptokokken	24 Stunden	18° C.	100	0	100	0	100	0	31
	100 ccm kalt gesättigte Lösung	Bang	3 Stunden	37° C.	867 400	0	üb. 900 000	0	üb. 900 000	0	32
		Streptokokken	3 Stunden	37° C.	270	0	270	0	270	0	33
	100 ccm kalt gesättigte Lösung	Streptokokken	6 Stunden	37° C.	480	0	960	0	960	0	34
Spalte	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI

wasser, reagiert auch in seinen konzentrierten Lösungen bei gewöhnlicher Temperatur neutral. Wenn aber solche Lösungen mit B. Coli infiziert werden, so geht schon bei sehr kleinen Konzentrationen (ca. 0,8 g in 1 Liter Wasser) eine chemische Veränderung mit dem Doppelsalz vor sich. Über die Art dieser Veränderung gibt der Versuch 9 in Tabelle A Aufschluss.

Eine mit B. Coli sehr stark infizierte Boroformiatlösung, 1 : 200 n, war in einem 100 ccm-Gärkolben 24 Stunden lang bei 37 ° C. gehalten worden. Bekanntlich wird unter diesen Bedingungen die Vermehrung der Bazillen durch Gasbildung und Trübung der Lösung infolge von Gärung angezeigt, während die klare Durchsichtigkeit der Lösungen ohne Gasbildung ein Kennzeichen für die erzielte vollkommene Abtötung der Bazillen ist. Da ferner diese Gärung stets von Säurebildung begleitet ist, so bietet die Bestimmung des Säuregrades der Lösung vor und nach der Einwirkung im Vergleich zu dem der Kontrolle ein drittes Merkmal für den Grad der bakteriziden Wirkung.

In diesem Falle nun widersprachen sich diese drei Merkmale, und die Lösung dieses Widerspruchs führte zu dem eben angedeuteten Ergebnis, dass die Colibazillen eine sonst nicht stattfindende Reaktion in Boroformiatlösungen einleiten. —

Die in Spalte III der Tabelle A bei Versuch 9 eingetragene Bemerkung „stark trübe“ deutet auf starke Vermehrung der Bazillen; dagegen würde die in Spalte IV angegebene Zahl für die Hemmung der Säurebildung: 83 % (100 % Hemmung würden bedeuten, dass überhaupt keine Säure entstanden ist), zu der Annahme berechtigen, dass die Boroformiatlösung ziemlich energisch hemmend auf B. Coli gewirkt habe, zumal mehrfach schon bei einer Hemmung der Säuerung um nur 75 % eine tatsächlich erhebliche bakterizide Wirkung festgestellt werden konnte. — Da nun aber starke Trübung und Gasbildung einwandfrei die Nicht-Hemmung des Bakterienwachstums beweisen, so kann die hier beobachtete, diesem Ergebnis widersprechende starke Hemmung der Säuerung nur in einer chemischen Veränderung des Boroformiats ihre Ursache haben. — Die einzig mögliche Veränderung nun ist die, dass das Doppelsalz bei Gegenwart der Bakterien zerlegt wird in freie Ameisensäure und Borax. Borax aber reagiert alkalisch und nimmt folglich durch Neutralisation die Säure weg, welche B. Coli bei seiner Gärung erzeugt. Damit ist der Widerspruch gelöst.

Eine zweite auffallende Beobachtung bei diesem Versuch ist in der Spalte VI der Tabelle registriert. Man hätte erwartet, dass die freiwerdende Ameisensäure ein wenig hemmend auf die Gärung von B. Coli einwirken würde, da der Ameisensäure keimtötende Eigenschaften zukommen. Aber gerade das Gegenteil ist der Fall: die Gärung wird nicht nur nicht gehemmt, sondern sogar befördert; dies gibt die Zahl: 45 % wieder; sie sagt aus, dass sich 45 % mehr Gas gebildet hatten als in dem Kontroll-Gärkolben. Mit anderen Worten: Ameisensäure in dieser grossen Verdünnung erhöht die Lebensfähigkeit der Colibazillen, und Natriumboroformiat, aus dem sie entbunden wurde, ist in 1:200 n-Verdünnung ein günstiger Nährboden für B. Coli.

Bevor dieses Resultat näher geprüft wird, soll hier nebenbei der Versuch 10 (Tabelle A) Erwähnung finden, der in der Absicht unternommen war, eine bakterizide Wirkung von Boroformiat durch einen Katalysator zur Entfaltung zu bringen. Es wurde zu der gleichwertigen Lösung des Boroformiats ein Tropfen einer 1 %igen Lösung von Kaliumosmiat zugesetzt. Das Resultat war wiederum unerwartet; denn die Werte für Trübung, Gasbildung und Säuregrad stimmten genau mit denen für die Kontrolle gefundenen überein, so dass sich diese Lösung nicht anders verhielt wie Wasser. Sowohl die fördernde wie die erwartete hemmende Wirkung war also durch Zusatz einer Spur von Kaliumosmiat aufgehoben worden. Diese Beobachtung würde eine genauere Nachprüfung verdienen, wurde aber zurückgestellt, da sie aus dem Rahmen der vorliegenden Studie herausfällt.

II. Indifferenzpunkte und Grenzen zwischen Förderung und Hemmung des Wachstums von B. Coli und von Typhusbazillen in stark verdünnten Lösungen von Boroformiat, Ameisensäure und Weinsäure, einzeln und in Mischungen.

Die in Versuch 9 beobachtete Steigerung der Gärfähigkeit von B. Coli durch 1:200 n-Boroformiatlösungen regte zu weiteren Versuchen in dieser Richtung an. Vor allem musste die Vermutung auf ihre Richtigkeit hin geprüft werden, dass es im Boroformiat die Ameisensäure sei, welche die erhöhte Gärfähigkeit von B. Coli veranlasst. Deshalb wurde in Versuch 6 eine reine 1:200 n-Ameisensäure angewandt. — Man sieht: die Entwicklung von B. Coli wurde hier enorm gesteigert, um 325 %; d. h. es hatte sich

mehr als dreimal soviel Gas gebildet als in dem Kontrollgärkolben, während Boroformiat, in gleicher Konzentration seiner Ameisensäure, nur etwa die Hälfte mehr Gas entwickeln liess. Diese relative Hemmung im Vergleich zu freier Ameisensäure beruht jedenfalls auf der schwach desinfizierenden Wirkung der Borsäure im Boroformiat.

Demnach ist freie Ameisensäure in 1:200 n-Lösung ein Mittel, welches das Wachstum von Colibazillen ausserordentlich stark vermehrt.

Da diese Eigenschaft im genauen Gegensatz steht zu der bekannten desinfizierenden Eigenschaft von Ameisensäure höherer Konzentration, so war es wichtig, die Grenzen zu bestimmen, an welchen Ameisensäure erstens: überhaupt eine Wirkung zu äussern beginnt, zweitens: von einem entwicklungsfördernden zu einem entwicklungshemmenden Agens wird.

Versuch 5 zeigt, dass Ameisensäure als 1:400 n-Lösung noch fast indifferent ist, also weder hemmend noch fördernd wirkt. — Versuch 6, angestellt mit einer 1:200 n-Ameisensäure zeigt das Maximum an fördernder Wirkung. Auch als 1:100 n-Lösung (Versuch 7) ist diese Wirkung noch beträchtlich: mehr als verdoppelt gegenüber der Kontrolle. Versuch 8 aber lässt erkennen, dass 2:100 n-Ameisensäure bereits deutlich entwicklungshemmend auf B. Coli wirkt. Dies wäre demnach die untere Grenze für eine bakterizide Wirkung der Ameisensäure; unterhalb derselben ist Ameisensäure ein Nährboden für B. Coli, oberhalb derselben beginnt ihre desinfizierende Wirkung.

Zur Erläuterung der Werte in der Tabelle sei noch gesagt, dass das klare Aussehen und die Hemmung der Gasbildung um 100 %, wie sie bei Versuch 8 konstatiert waren, zwar eine starke Wachstumshemmung anzeigen, aber nicht eine absolute Abtötung aller Keime, wenn nicht gleichzeitig auch die Säurebildung um 100 % zurückgedrängt wird. In diesem Falle betrug die Hemmung der Säuerung nur 86 %.

Eine gleiche Versuchsreihe wurde mit Weinsäure ausgeführt. Weil diese Säure bei späteren Versuchen mit Boroformiat Verwendung finden sollte, war es notwendig, ihr Verhalten ohne Boroformiat kennen zu lernen. Die Versuche 1—4 in Tabelle A geben Rechenschaft über die Ergebnisse.

Weinsäure in 1:500 n-Lösung ist fast indifferent (Versuch 1). Als 1:100 n-Lösung zeigt Weinsäure dieselbe Merkwürdigkeit wie Ameisensäure gleicher Konzentration: sie fördert das Wachstum der Bazillen, wenn auch nur in geringem Grade; es hatte sich (Versuch 2) etwa ein Zehntel mehr Gas gebildet als im Kontrollkolben. Zwischen dieser Konzentration 1:100 n und 2:100 n (Versuch 3) findet die Umkehr der Wirkung statt; denn 2:100 n-Lösungen hatten schon fast vollkommene bakterizide Wirkung auf B. Coli.

Es verdient Beachtung, dass die Umkehr von der fördernden zur hemmenden Wirkung bei Weinsäure wie bei Ameisensäure bei derselben Konzentration stattfindet; nämlich zwischen 1:100 n und 2:100 n.

Ganz andere Verhältnisse bezüglich der Weinsäure ergaben sich aber, als der Versuch mit Typhusbazillen wiederholt wurde. Vor allem zeigten sich Typhusbazillen resistenter als Colibazillen gegenüber Weinsäure. In Tabelle B, Versuch 14—16, sind die Resultate verzeichnet. Zu Versuch 16 wurde eine 5:100 n-Weinsäure verwendet, welche Colibazillen, soweit die Gärversuche darüber entscheiden können, vollkommen abtötet; gegen Typhusbazillen blieb aber diese Lösung fast ohne Wirkung; nur ca. 5 % wurden abgetötet; nach 2 Tagen war sogar eine Wachstumsförderung zu konstatieren. — Versuch 14 allerdings, bei dem nur eine 2:100 n-Weinsäure angewandt wurde, ergab eine stärkere bakterizide Wirkung. Eine Erklärung dafür fehlt mir einstweilen; ich führe aber den Versuch dennoch mit auf, weil er meines Wissens mit keinem Fehler behaftet war. Auffallend dagegen ist die in Versuch 15 beobachtete Tatsache, dass 3:100 n-Weinsäure wieder geradezu einen Nährboden für Bazillen darstellt. Die Wachstumsbeförderung betrug 110 %; d. h. es waren hier über doppelt soviel Kolonien von Typhuskeimen aufgegangen wie auf der Kontrollplatte.

Schliesslich wurde im Zusammenhang mit diesen und folgenden Versuchen noch die Frage beantwortet, ob auch Mischungen von Boroformiat mit Weinsäure, welche in genügender Konzentration stark bakterizid wirken, ihre Wirkung umkehren, wenn sie in einer, den eben zitierten Versuchen analogen Verdünnung verwendet werden. Die Frage wurde durch Versuch 11 in Tabelle A bejahend beantwortet: denn hier ist der überhaupt höchst erreichte

Wert für die Förderung der Coligärung gefunden worden: 350 % mehr als die Kontrolle! Dies scheint ein Additionswert zu sein aus der 1 : 100 n-Weinsäure, die auch hier angewandt war, und die 12 % ergeben hatte (Versuch 2), und aus der 1 : 200 n-Ameisensäure, welche hier in der gleichen Konzentration vorhanden war und 325 % ergeben hatte (Versuch 6).

Wenn es übrigens noch eines Beweises bedürfte, dass das wirksame Agens im Boroformiat in jedem Falle die irgendwie entbundene Ameisensäure ist, so wäre er mit diesem Versuch erbracht. Denn weder Boroformiat allein noch Weinsäure allein (Versuch 9 und 2) fördern auch nur annähernd so stark die Bazillengärung wie die Mischung beider in Versuch 11. Wohl aber ist die Wirkung der Mischung vergleichbar derjenigen der freien Ameisensäure in Versuch 6. Ohne Zweifel ist es also diese, welche auch hier die Hauptwirkung verursacht, vielleicht dadurch noch erhöht, dass sie sich im Entstehungszustande befindet.

Das allgemeine Ergebnis der in diesem Kapitel beschriebenen Versuche ist dieses: Ameisensäure, Weinsäure und Mischungen von Weinsäure mit Boroformiat fördern in Hundertstel Normallösungen die Gärung von B. Coli, während sie in höherer Konzentration bakterientötende Mittel sind.

Um zu erkennen, ob die wachstumfördernde Eigenschaft eine allgemeine Eigenschaft aller Hundertstel Normallösungen von Säuren ist, wurden besondere Versuche angestellt, über die an anderer Stelle berichtet werden soll. Es mag hier nur erwähnt werden, dass eine derartige Verallgemeinerung nicht zulässig ist, da es sich um spezifische Wirkungen der betreffenden Säuren handelt.

III. Die unteren Grenzen der keimtötenden Wirkung von borameisensaurem Natron in Verbindung mit Weinsäure, Salzsäure, Salizylsäure gegenüber B. Coli und Typhusbazillen.

Wir erfuhren bereits, dass Boroformiat in 1 : 200 n-Lösung und in Verbindung mit 1 : 100 n-Weinsäure gerade das Gegenteil einer keimtötenden Wirkung zeigt. Hier ist es am Platz, den Grund dafür zu erläutern und die bestimmten Bedingungen anzugeben, unter denen Boroformiat als Desinfiziens nur wirken kann.

Derjenige Bestandteil des Doppelsalzes, welcher einen bekannten, nicht unbeträchtlichen Desinfektionswert hat, ist die Ameisensäure; der andere Bestandteil, die Borsäure, kommt hier wohl weniger in

Betracht. Wenn also durch Boroformiat bakterielle Keime in irgendwie beträchtlicher Zahl abgetötet werden sollen, so muss vor allem die Ameisensäure zur Wirkung gelangen können. Dies ist in der wässrigen Lösung des reinen Salzes nur bei Gegenwart von Bakterien möglich, und auch da nur in ganz beschränktem Maasse, nämlich bis zu jener Grenze, unterhalb und bis zu der die Ameisensäure ein Nährmittel für die Bakterien ist (vgl. S. 584). Eine desinfizierende Wirkung kann also mit reiner Boroformiatlösung nicht erreicht werden.

Weinsäure. — Aber auch ein Zusatz sehr verdünnter Weinsäure, wie in Versuch 11, ändert nichts an diesem Verhalten, weil die Säure in derart starker Verdünnung die Ameisensäure nicht in Freiheit setzen kann. Bei der doppelten Konzentration 2:100 n scheint dies bereits der Fall zu sein, wie Versuch 12 zeigt; denn hier ist die bakterizide Wirkung auf B. Coli nahezu vollkommen. Wendet man noch höhere Konzentrationen an, wie in Versuch 13 (1:100 n-Boroformiat und 5:100 n-Weinsäure), so ist die Abtötung absolut, wie man besonders auch aus den hohen, 100% übersteigenden Werten für die Hemmung der Säuerung ersieht. Hier können wir auf jeden Fall mit einer vollkommenen Abtötung sämtlicher Colibazillen rechnen. Und: die 100% übersteigende Hemmung der Säuerung kann natürlich nur darin ihren Grund haben, dass der alkalisch reagierende Borax entstanden, mithin die Ameisensäure frei geworden ist. Dieser also kommt die desinfizierende Wirkung zu.

Auch gegenüber Typhusbazillen ist dieses Konzentrationsverhältnis sehr wirksam. Versuch 19 in Tabelle B gibt darüber Aufschluss; es wurden ca. 98% Typhuskeime abgetötet, oder: von 6420 Keimen auf der Kontrollplatte gingen nur 91 auf.

Damit ist erwiesen, dass dem Boroformiat 1:100 n mit Weinsäure 5:100 n, also in immer noch grosser Verdünnung, ein merklicher Desinfektionswert gegenüber B. Coli und Typhusbazillen zukommt.

Vergleicht man nun damit die Wirkung der reinen Weinsäure gleicher Konzentration (Versuch 4), so sieht man, dass auch diese B. Coli abtötet; vollends versagt aber die Weinsäure dieser Konzentration gegenüber Typhusbazillen; es wurden (Versuch 16) nur ca. 5% abgetötet.

Ein Vergleich zwischen reiner Weinsäure und Weinsäure mit Boroformiat fällt also merklich zugunsten ihrer Mischung mit Boroformiat aus.

Daraus wäre auch der mögliche Einwand widerlegt, dass die Wirkung der Boroformiatmischung nur auf ihrem Gehalt an Weinsäure beruhe. Denn Weinsäure allein wirkt schwächer bakterizid als die Mischung, und Boroformiat allein wirkt sogar als Nährboden für die Bakterien. Es ist also unmöglich, dass die Mischung mehr leistet als die Komponenten zusammen, wenn diese nicht chemisch miteinander reagieren. Die beobachtete stärkere Wirkung der Mischung kann mithin nur durch die freiwerdende Ameisensäure verursacht werden.

Salzsäure. — In einer anderen Versuchsreihe wurde an Stelle der Weinsäure Salzsäure benutzt, um die Ameisensäure aus dem Boroformiat in Freiheit zu setzen, in der Erwartung, mit noch erheblich kleineren Mengen zugesetzter Säure den gleichen Effekt zu erzielen; denn es ist bekannt, dass Chlorionen die Desinfektionswirkung eines Mittels erhöhen; überdies wirkt Salzsäure etwa zweiundeinhalbmal stärker bakterizid als Weinsäure. So wurden für die Versuche 20—22 (Tab. B) eigentlich nur Spuren von Salzsäure angewandt; die Lösungen enthielten in 100 ccm nur 0,009—0,014 g Salzsäure. Zuerst wurde in Versuch 14 (Tab. A) reine Salzsäure in viermal grösserer Konzentration gegenüber B. Coli untersucht. Diese Konzentration genügte, wie man sieht, nicht entfernt, um Colibazillen vollkommen abzutöten. Damit war für die Versuche mit Boroformiat die Frage entschieden, ob, bzw. in welchem Grade die Salzsäure selber an der desinfizierenden Wirkung der Mischung mit Boroformiat beteiligt sei. Eine solche direkte Mitwirkung kommt überhaupt nicht in Betracht, da es sich immer um viel stärkere Verdünnungen handelte.

Die Versuche 20, 21, 22 zeigen das Resultat. Es gelang, das Mischungsverhältnis stetig günstiger zu wählen, so dass sich eine zunehmend bessere Wirkung zeigte, die sich bis zu 98,6 % steigerte; immerhin ist das nur eine stark hemmende, keine absolut bakterienvernichtende Wirkung. — Bis zu demselben Prozentsatz gelang die Hemmung des Wachstums von Typhusbazillen mit Weinsäure (Versuch 19). Aber die Salzsäuremischung würde den Vorzug verdienen, weil in diesem Falle nur der zehnte Teil Substanz zur Erreichung desselben Effekts gebraucht wird: im Liter

0,51 gegen 5,41 g mit Weinsäure. Wenn eine vollkommene bakterizide Wirkung beabsichtigt wird, so brauchte man die Substanzmengen in dem erprobten besten Mischungsverhältnis höchstens zu verdoppeln [1]).

Salizylsäure. — Die Salizylsäure ist im Vergleich zu Salzsäure ein schwaches Desinfiziens. Kommen Einwirkungen von Minuten in Betracht, so muss man mit 3—4 %igen Lösungen arbeiten (Yersin, Ann. Inst. Pasteur t. 2 p. 60. 1888. — Kolesnikoff, Russkaja medicina 1886 no. 1031 p. 32. — v. Behring, Bekämpfung der Infektionskrankheiten 1. Teil S. 138). Da die Salizylsäure aber in Verbindung mit Boroformiat in nur 0,14 %iger Lösung während nur 5 Minuten auf Typhusbazillen fast vollkommen abtötend wirkte (Versuch 23), so kann von einer bakteriziden Eigenwirkung der Salizylsäure hier nicht die Rede sein. Das Resultat des Versuchs 23 war, dass von 6420 Typhuskolonien der Kontrolle sich in zehntägiger Beobachtung nur 37 Kolonien entwickelt hatten; am zweiten Tage war noch kein einziger Keim aufgegangen gegenüber 4620 Keimen auf der Kontrollplatte. Die zur Erzielung dieser guten Wirkung benötigte Substanzmenge ist gering: 0,3 g in 100 ccm Wasser.

Das ist demnach von allen das beste Resultat. Man brauchte diese Menge im gleichen Verhältnis nur um wenig zu erhöhen; dann würde auch nach zehntägiger Beobachtung kein einziger Typhuskeim mehr zu entdecken sein [1]).

Vergleicht man das durch Zusatz von Salizylsäure erhaltene Resultat mit den weniger günstigen, aber unter sich etwa gleichen Resultaten mit Weinsäure und Salzsäure, so bleibt noch die nicht

---

1) Alle diese Versuche wurden nur bis an die Grenze ihrer eben zuverlässigen bakteriziden Wirkung durchgeführt, aber nicht darüber hinaus. Dazu muss bemerkt werden, dass die Festsetzung dieser Grenze besonders wichtig erschien, wichtiger als der Nachweis einer absoluten Wirkung bei Anwendung übertrieben konzentrierter Lösungen. Es war aber noch eine andere Erwägung maassgebend für das Bemühen, mit möglichst verdünnten Lösungen die besten Effekte zu erzielen. Die guten Erfahrungen, welche bei innerer Anwendung von Boroformiat gemacht waren, liessen es wünschenswert erscheinen, Lösungen von Boroformiatgemischen zu finden, welche pathogene Bakterien abtöten, gleichzeitig aber geniessbar und hygienisch unschädlich bleiben. Deshalb wurden die Lösungen immer in den Grenzen solcher Verdünnungen gehalten, dass sie nicht nur geniessbar und unschädlich, sondern überhaupt ohne Geschmack blieben. Diese Grenzen wurden jedesmal erreicht, aber nicht überschritten.

ohne weiteres einzusehende Ursache dieser besseren Wirkung unter sonst ja gleichen Bedingungen zu erklären.

Tatsache ist, dass der Zusatz einer an sich unwirksam kleinen Menge von Salizylsäure zu Boroformiat die bakterizide Wirkung auf einen sehr hohen Wert treibt. Die Ursache darf in diesem Falle nicht ausschliesslich in der freiwerdenden Ameisensäure gesucht werden, da dieselbe ja in gleicher Menge in den Mischungen mit Weinsäure und Salzsäure entbunden wurde, ohne dass derselbe Effekt erzielt wäre. Vielmehr spielt hier das andere Reaktionsprodukt eine besondere Rolle, weil es eine bakterizide Eigenwirkung äussert. Dies ist das Natriumbordisalizylat, ein chemisch gut charakterisiertes, leicht lösliches Doppelsalz von borsaurem Natrium und Salizylsäure.

Die bakterizide Wirkung von Boroformiat mit Salizylsäure über den Grad hinaus, der mit anderen Säuren und Boroformiat erreicht werden kann, ist also auf die Mitwirkung des entstehenden Natriumbordisalizylats zurückzuführen.

In diesem Kapitel wurde in der Hauptsache folgendes festgestellt: während reines Boroformiat das Wachstum der Bazillen stark fördert, genügt der Zusatz geringer Mengen von zum Beispiel Weinsäure, Salzsäure, Salizylsäure, um das Boroformiat zu einem kräftig wirkenden Desinfiziens gegenüber Typhus- und Colibazillen zu machen. Am besten bewährte sich eine besondere Mischung von Boroformiat mit Salizylsäure, in welcher nicht nur die Ameisensäure, sondern auch das andere Reaktionsprodukt der chemischen Umsetzung: das Natriumbordisalizylat, ihre bakteriziden Wirkungen äussern.

IV. Bakterizide Wirkung hochkonzentrierter Lösungen von Natriumboroformiat mit unteräquivalenten Mengen von Salizylsäure gegenüber Streptokokken und dem Bang'schen Bazillus.

Die gute bakterizide Wirkung, welche mit Boroformiat in Mischung mit der äquivalenten Menge Salizylsäure in grossen Verdünnungen erzielt wurde, begründete die Bevorzugung und die genauere Untersuchung dieser Mischung unter veränderten Bedingungen.

Zunächst wurde bei den folgenden Versuchen ein grosser Sprung gemacht von kleinsten zu grössten Konzentrationen. Dies geschah in folgender Absicht: es war noch nicht ausgemacht, dass wesentlich

konzentriertere Lösungen auch wesentlich besser bakterizid wirken. Denn das Boroformiat, welches, wie nachgewiesen, in grossen Verdünnungen ein Nährboden für B. Coli (und übrigens auch für Hefepilze) ist, konnte gerade in stark erhöhten Konzentrationen infolge seiner Masse eine relativ unerschöpfliche Nähr- und Fortpflanzungsquelle für die Bazillen werden, durch den Dissoziationszwang, den die Bazillen ausüben, indem sie konstant kleine Mengen von Ameisensäure aus dem Boroformiat entnehmen.

Ferner wurde auch das Mischungsverhältnis in — nach den bisherigen Erfahrungen — merklich ungünstigem Sinne geändert. Die Salizylsäure, welche in dem oben beschriebenen Versuch 23 in zum Boroformiat äquivalenter Menge verwendet war, kam hier in einer Menge zur Verwendung, die weit unterhalb dieser Äquivalenz lag; statt etwa 1 : 1 wurde das Verhältnis ca. 6 : 1 und 9 : 1 gewählt. — Wenn also Boroformiat seine bakterienernährende Eigenschaft in Gegenwart von Salizylsäure überhaupt bestätigen kann, wie es das in Gegenwart von Weinsäure noch im Verhältnis 1 : 1 tut (Versuch 11), so waren ihm hier die günstigsten Bedingungen dazu gegeben.

Die Wahl der Verhältnisse 6 : 1 und 9 : 1 war zunächst willkürlich und wurde dadurch veranlasst, dass diese Verhältnisse in zwei Boroformiatpräparaten eine Rolle spielen, die unter dem Namen „Verkalbin“ und „Thymosal“ bekannt geworden sind. Das erstere soll dem Verkalben der Kühe vorbeugen, das zweite den ansteckenden Scheidenkatarrh beim Rinde verhüten. Der Hersteller dieser Präparate, Apotheker H. Weitz, hatte auf Grund seiner praktischen Erfolge behauptet, dass dieselben bakterizid wirken, und zwar das Verkalbin auf den Bang'schen Bazillus, welcher nach Bang das Verkalben verursacht; das Thymosal auf Streptokokken, welche als Erreger des ansteckenden Scheidenkatarrhs gelten. Eine bakteriologische Nachprüfung dieser Behauptung ist bisher nicht unternommen worden. Eine solche passte aber gut in den Rahmen der vorliegenden Untersuchung, denn für ein abschliessendes Urteil über die bakterientötende Eigenart von Boroformiat fehlte, wie erwähnt, noch die Untersuchung des Verhaltens hochprozentiger Boroformiatlösungen in Mischung mit relativ wenig Salizylsäure.

Deshalb wurden für die folgenden Versuche die Substanzen nicht eigens gemischt, sondern es wurden die fertigen Gemische der käuflichen Präparate direkt verwendet.

Die Versuchsbedingungen wurden in mehrfacher Hinsicht variiert;

so die Konzentrationen, die Dauer der Einwirkung zwischen 10 Minuten und 24 Stunden, die Temperatur der Einwirkung zwischen 18° und 37° C.

Die Tabelle C gibt die Resultate. — Die Vermutung, dass in hochkonzentrierten Boroformiatlösungen mit wenig Salizylsäure die bakterienernährende Eigenschaft des reinen Boroformiats vorwiegen könnte, hat sich nicht bestätigt. Bei allen Versuchen und verschiedenen Bedingungen waren die bakteriziden Wirkungen solcher Lösungen vollkommen oder nahezu vollkommen, sowohl gegenüber dem Bang'schen Bazillus wie gegen Streptokokken. Es verdient auch Beachtung, dass beide Präparate gegen beide Bakterienarten bakterizid wirken, weil daraus hervorgeht, dass man das Mischungsverhältnis von Salizylsäure und Boroformiat in weiten Grenzen variieren kann, ohne dass die Wirkung versagt.

Bezüglich der beiden erwähnten Handelsprodukte wäre damit erwiesen, dass denselben an sich bakterizide Wirkungen zukommen; nicht bewiesen aber ist, dass sie nun auch intraorgan als Heil- oder Vorbeugungsmittel gegen die betreffenden Seuchen wirken. Dies müsste durch tierphysiologische Versuche entschieden werden.

Erläuterung der Tabellen.

Tabelle A: Gärversuche mit B. Coli.

Die in den Spalten II angegebenen Substanzmengen wurden zum Liter in Wasser gelöst. 100 ccm davon wurden mit einer 24 stündigen Reinkultur von B. Coli infiziert, und zwar mit je zehn Tropfen der Aufschwemmung von einer Platinöse derselben in 5 ccm Nährgelatine. Dazu kamen als Nährflüssigkeit 15 ccm Peptonwasser (10 g Pepton-Witte, 10 g Traubenzucker, 5 g Kochsalz und 100 g Wasser). Diese Lösungen wurden alsdann in 100 ccm-Gärkolben eingefüllt; und ebenso zur Kontrolle jedesmal 100 ccm Wasser, in gleicher Weise infiziert und mit je 15 ccm Peptonwasser versetzt. Die Anreicherung geschah während 24 Stunden im Brutschrank bei 46° C. Darnach wurde das Aussehen kontrolliert (Spalte III der Tabelle), das entstandene Gas gemessen und die Azidität bestimmt. Letztere wurde verglichen mit der Azidität sowohl der vergorenen Kontrollflüssigkeit wie mit derjenigen der unvergorenen Lösung, um die Änderung des Säuregrades ermitteln zu können.

Tabelle B: Plattenkulturversuche mit Typhusbazillen.

Die in den Spalten I angegebenen Substanzmengen wurden in sterilem Wasser zum Liter gelöst und mit einer 24stündigen Reinkultur von Typhusbazillen infiziert; dies geschah in der Weise, dass eine Platinöse der Kultur in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und davon je drei Tropfen zu je 100 ccm der Lösungen zugesetzt wurden. Ebenso wurde die Kontrolle infiziert. — Die Dauer der Einwirkung betrug jedesmal 5 Minuten. — Alsdann wurden je zwei Tropfen entnommen, mit 5 ccm Nährgelatine vermischt und in Petri-Schalen zur Platte gegossen. — Die Entwicklung der Kolonien bei 22° C. wurde während 10 Tagen beobachtet; nach 2, nach 4 und nach 6 Tagen wurden die aufgegangenen Keime gezählt. — In den Spalten V und VI der Tabelle ist zur leichteren Orientierung die Entwicklungshemmung bzw. -förderung in Prozenten berechnet worden.

Tabelle C: Plattenkulturversuche mit Streptokokken und mit dem Bang'schen Bazillus.

Die Arbeitsmethode ist in dieser Tabelle selbst erläutert. Zu den einzelnen Versuchen ist bezüglich der Technik folgendes zu bemerken: Die im Verkalbin enthaltenen Drogen haben die Eigenschaft, die Gelatine nach einigen Tagen zu verflüssigen; deshalb war bei den Versuchen 25 und 26 eine längere Beobachtung unmöglich. — In Versuch 27 und 28, bei denen konzentriertere Lösungen angewandt wurden und die Vorsicht gebraucht war, den wässrigen Auszug von den Drogen zu trennen, war eine Beobachtung noch nach 4 Tagen möglich. — Bei Versuch 29 konnte überhaupt keine Verflüssigung eintreten, weil bei diesem nicht das Verkalbin selber zur Verwendung kam, sondern nur das in demselben enthaltene Boroformiat mit Salizylsäure.

Schluss.

Das Endergebnis sämtlicher Versuche über den Einfluss von Natriumboroformiat auf pathogene Bakterien ist folgendes:

1. Natriumboroformiat ohne Zusätze kann nicht als bakterientötendes Mittel gelten, da es im Gegenteil das Wachstum der Bakterien fördert. — Dazu ist aber zu bemerken, dass bei einer Einverleibung von reinem Natriumboroformiat dieses durch die Körperflüssigkeiten

sofort chemisch verändert wird, so dass dieser Fall bei einer Medikamentierung nicht in Frage kommt.

2. Natriumboroformiat mit Weinsäure in höchster Verdünnung ist in noch höherem Grade als reines Boroformiat ein bakterienernährendes Mittel, weil die freiwerdende Ameisensäure wie auch die Weinsäure in so hoher Verdünnung ebenfalls wachstumfördernd auf die Bakterien wirken.

3. In wenig höherer Konzentration dagegen entwickelt Boroformiat mit Weinsäure, sowie mit Salzsäure und Salizylsäure, eine starke bakterizide Wirkung, die bis zur vollkommenen oder nahezu vollkommenen Abtötung der Bakterien führt.

4. Am zuverlässigsten wirkt Boroformiat mit Salizylsäure, wobei der Konzentration und dem Mischungsverhältnis weite Grenzen gezogen sind. Die Ursache der Überlegenheit dieser Mischung gegenüber der mit anderen Säuren liegt darin, dass die beiden Reaktionsprodukte der chemischen Umsetzung von Boroformiat mit Salizylsäure: die Ameisensäure und das Natriumbordisalizylat, bakterizide Eigenschaften haben.

Das Wesentliche aber bei allen Reaktionen des Boroformiats mit Säuren ist die Leichtigkeit, mit der aus dem Doppelsalz die Ameisensäure frei wird, wodurch sofort auch das andere Reaktionsprodukt gebildet wird; kurz: die ausserordentlich leichte Reaktionsfähigkeit des Boroformiats. Diese ist der Schlüssel zum Verständnis der einerseits wachstumfördernden, andrerseits wachstumhemmenden und stark bakteriziden Eigenschaft des Natriumboroformiats.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Erwiderung, betreffend die Versuche von A. Herlitzka über die Wärmebildung bei der Herzkontraktion.

Von

J. Bernstein.

In einer Erwiderung[1]) auf meine Kritik der Versuche von A. Herlitzka über die Wärmebildung von isolierten Säugetierherzen gibt derselbe eine Erklärung für die von ihm beobachtete Erscheinung, dass die Ströme der angelegten Thermosäule den aufgezeichneten Pulsationen des Herzens vorausgehen, indem er darauf hinweist, „dass die mechanische Aufzeichnung der Kurve, die durch eine ziemlich lange Übertragung bewerkstelligt werden musste, um auf den Registrierapparat die Ringer-Lösung nicht auftropfen zu lassen — mit einer bedeutenden Trägheit verbunden war, wodurch das scheinbare Fehlen der Verzögerung[2]) bedingt ist."

Ich habe dagegen nach dem Text der Arbeit von Herlitzka den Eindruck erhalten, dass er in Wirklichkeit den Beginn des Thermostromes vor und sein Maximum in die Systole des Herzens verlegt[3]). Dies ist auch in den „Conclusioni Nr. 5" direkt angegeben. Wenn er nun jetzt nachträglich seinen Beobachtungen obige Deutung[4]) gibt, so würde es wesentlich darauf ankommen, festzustellen, wie gross die Verzögerung der mechanischen Aufzeichnung der Pulsationen gewesen ist. Herlitzka dagegen fährt in dem oben zitierten Passus fort, indem er sagt: „Das hat aber keine Bedeutung für die Beurteilung der Zeitverhältnisse zwischen der Wärmebildung und der Phase der wachsenden Energie der Kon-

1) Pflüger's Arch. Bd. 161 S. 367.

2) Nämlich die von mir vermisste Verzögerung der Wärmeleitung.

3) S. 520 dieser Arbeit heisst es: I miei esperimenti non risolvono in modo sicuro il problema, perchè — come vidremo subito — i dati raccolti non sono univoci, „ma è almeno reso probabile, che la produzione di calore cominci prima del raccorciamento del muscolo".

4) S. 522 ist von einer solchen Deutung nur nebenbei die Rede.

traktion." Allerdings hat das meines Erachtens die allergrösste Bedeutung für die Beurteilung dieser Zeitverhältnisse! Nach meiner Ansicht kann selbst eine lange Übertragung der Pulsationen auf den Registrierapparat, nach der von dem Apparat gegebenen Zeichnung zu urteilen, doch nicht mehr als Bruchteile einer Sekunde in Anspruch nehmen, während die Zeit der Wärmeleitung bis zum Maximum der Temperatur vom Herzen auf die Lötstellen der Thermosäule sicherlich mehrere Sekunden betragen müsste. Wie kann unter solchen Bedingungen ein scheinbares Vorausgehen von Thermoströmen der Säule vor den Pulsationen oder ein Zusammenfallen ihres Maximums mit diesen zustande kommen?

Wenn man nach Herlitzka annehmen dürfte, dass die von ihm beobachteten Ströme Thermoströme gewesen sind, dass ferner hiernach die Wärmebildung im Herzmuskel mit der Systole zeitlich zusammenfiele, so würde das wohl in guter Übereinstimmung mit meinen Ergebnissen am glatten Muskel sein. Indessen kann ich auch jetzt noch den Verdacht nicht unterdrücken, dass die von ihm beobachteten Ströme Zweigströme eines Elektrokardiogramms gewesen sind. Darin bestärkt mich sogar die von ihm jetzt gemachte Angabe, dass solche Ströme wirklich auftreten, „wenn eine Thermosäule an einer dem Herzen anliegenden Stelle durchreisst". Von der Rissstelle des Drahtes der Säule können nämlich diese Ströme nicht abgeleitet sein, da die beiden dicht aneinander liegenden Querschnittsenden des zerrissenen Drahtes Stellen gleichen Potentials an der Herzoberfläche berühren. Sie müssen also an anderen Stellen der schwach lackierten [1]) Drähte in die Säule eintreten. Das wird aber auch der Fall sein müssen, wenn die Säule nicht zerrissen ist; nur bildet die Säule in diesem Falle eine Nebenschliessung [2]) zum Galvanometer, und die hierdurch geschwächten Ströme können daher durch Fortfall schwacher Phasen einen gegen das ungeschwächte Elektrokardiogramm veränderten Kurvenverlauf zeigen.

Bevor also nicht alle diese Verhältnisse in den von Herlitzka angestellten Versuchen gründlich geprüft sind, wird man den von mir ausgesprochenen Verdacht für gerechtfertigt halten.

---

1) Dass eine dünne Lackschicht durch Seewasser, also auch durch Ringer-Lösung, leitend wird, haben frühere Versuche am elektrischen Organ (Tschermak und Bernstein) gezeigt.

2) Der Widerstand derselben ist ein ziemlich erheblicher.

Es wird jedenfalls geraten sein, in weiteren Versuchen über diesen Gegenstand eine Thermosäule von solcher Form zu verwenden, dass die Lötstellen derselben nur eine möglichst beschränkte Stelle der Herzoberfläche berühren, damit alle Punkte derselben bei der Pulsation ein annähernd gleiches Potential annehmen.

Um Störungen durch wechselnden Zufluss der Ringer-Lösung zu vermeiden, kann man ja diesen Zufluss während der Beobachtung sistieren, ohne dass, wie Herlitzka angibt, die Pulsationen aufhören. Dann wird es auch möglich sein, durch kurze Übertragung eine genaue myographische Aufzeichnung ohne Verzögerung einzurichten und so das zeitliche Verhältnis der auftretenden Ströme zu den Pulsationen des Herzens festzustellen[1]).

---

1) Herlitzka hat in seiner Arbeit allerdings den Einwand erwähnt, dass die beobachteten Ströme von Aktionsströmen des Herzens herrühren könnten. Indessen dachte er nicht daran, dass dieselben Zweigströme von solchen sein könnten. Vielmehr denkt er nur an Induktionen der Aktionsströme auf die spiralige Thermosäule (ja sogar an Induktionen durch den Erdmagnetismus bei Bewegungen der Spirale). Induktionen dieser Art sind aber kaum möglich, da die Thermosäule eine zu einem Ring gestaltete Spirale bildet, in der Induktionen von aussen her sich aufheben. Eher wäre an eine Influenz durch die Aktionsströme zu denken, wenn Herzwand, Lackschicht und Metall der Säule einen Kondensator bildeten. Nehmen wir hingegen an, dass die dünne Lackschicht der Säule durch die beständige Benetzung mit Ringer-Lösung gut leitend geworden ist, so werden die entstehenden Zweigströme nicht unbedeutend gewesen sein. Es sei der mittlere Widerstand eines Stromes im Herzen, der von zwei diametral gelegenen Punkten der von der Säule berührten Herzwand abgeleitet wird, gleich w_1, der Widerstand der Thermosäule zwischen diesen Punkten gleich w_2 und der Widerstand der Galvanometerleitung gleich w_3, dementsprechend die Stromstärken in den genannten Stromzweigen i_1, i_2 und i_3, so ist nach den Kirchhoff'schen Formeln:

$$i_3 = \frac{E \cdot w_2}{w_1 \cdot w_2 + w_1 \cdot w_3 + w_2 \cdot w_3},$$

wobei E die Potentialdifferenz der abgeleiteten Punkte des Herzens ist.

Messen wir die Stromstärke I, wenn wir die abgeleiteten Punkte des Herzens direkt mit dem Galvanometer verbinden, so haben wir:

$$I = \frac{E}{w_1 + w_3}.$$

Man erhält also:

$$I = i_3 \left(1 + \frac{w_1 \cdot w_3}{w_2 (w_1 + w_3)}\right).$$

In den Versuchen von Herlitzka ist w_2 gleich dem Widerstand der halben Thermosäule, gleich 7,25 Ohm; der Widerstand des Galvanometers ist 5300 Ohm. Der Widerstand w_1 des Kaninchenherzens kann ungefähr gleich dem eines Kubus aus Muskelfleisch (resp. Ringer-Lösung) von 2 cm Seite gesetzt

werden. Wenn der spezifische Widerstand des Muskelfleisches etwa $2^1/_2$ Millionen mal grösser ist als der von Quecksilber, so würde w_1 etwa gleich 120 Ohm sein.

Man erhält hieraus:

$$I = 21{,}4 \cdot i_3.$$

In den Versuchen von Herlitzka zeigen die beobachteten Ströme i_3 in den Kurven eine Ablenkung von etwa 1—2 mm. Die direkt abgeleiteten Ströme I würden also etwa 20 mal so grosse Ablenkungen ergeben, was der Wirklichkeit bei Aufnahme eines Elektrokardiogramms wohl entsprechen würde.

Endlich noch die negativen Ablenkungen in Herlitzka's Beobachtungen, welche den positiven vorausgehen. Herlitzka deutet sie als Versuchsfehler, wie sie Heidenhain in seinen thermischen Versuchen am Muskel festgestellt hat. Indessen liegt bei Anwendung einer dem Herzen gut anliegenden leichten Thermosäule eigentlich kein Grund hierzu vor gegenüber der der Muskelzuckung träg folgenden, schweren Heidenhain'schen Säule. In den späteren Versuchen hat Fick nach Anwendung leichterer Säulen die negativen Ausschläge nicht mehr bemerkt. Die negativen Ausschläge in den Versuchen Herlitzka's, welche häufig aufgetreten sind, bestärken also den Verdacht von Stromzweigen der Aktionsströme. Natürlich ist nicht ausgeschlossen, dass sich zu diesen Zweigströmen auch noch thermische Ströme durch Wärmebildung bei der Pulsation hinzugesellt haben, wohl wesentlich gegen Ende der gezeichneten Stromkurven. Es ist daher erklärlich, dass sich das Bild dieser Kurven gegen das eines reinen Elektrokardiogramms auch hierdurch merklich ändert.

Pierersche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.

MBL WHOI Library - Serials
5 WHSE 05742